

VERGLEICH DREIER ELEKTROOKULOGRAPHISCHER
AUSWERTUNGSVERFAHREN UND DEREN
BEDEUTUNG FÜR DIE PROPHYLAXE
DER CHLOROQUINRETINOPATHIE

FRANZ SACHS

1985

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Lund

VERGLEICH DREIER ELEKTROOKULOGRAPHISCHER AUSWERTUNGSVER-
FAHREN UND DEREN BEDEUTUNG FÜR DIE PROPHYLAXE DER
CHLOROQUINRETINOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Sachs

aus

Töging am Inn

Jahr
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lund

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.85

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. ZIELSETZUNG	3
3. CHLOROQUIN UND SEINE WIRKUNGEN	5
3.1. Pharmakologie	5
3.1.1. Chemische Struktur	5
3.1.2. Pharmakokinetik, Speicherung	5
3.1.3. Wirkungsmechanismus	6
3.2. Klinische Anwendung	6
3.2.1. Indikationen	6
3.2.2. Kontraindikationen	7
3.2.3. Dosierung	7
3.2.4. Therapeutische Wirkung	7
3.3. Nebenwirkungen	8
3.3.1. Subjektive Beschwerden	8
3.3.2. Allgemeinmedizinische Befunde	8
3.3.3. Extraretinale ophthalmologische Veränderungen	9
4. CHLOROQUINRETINOPATHIE (CRP)	11
4.1. Klinik	11
4.1.1. Häufigkeit	11
4.1.2. Schwellendosis	11
4.1.3. Dosis-Wirkungsbeziehung	12
4.1.4. Präparatspezifische Unterschiede	12
4.1.5. Einfluß der Grunderkrankung	12
4.1.6. Befunde bei Chloroquinretinopathie	13
4.1.7. Prophylaxe und Therapie	16
4.1.8. Prognose	17
4.2. Morphologie	17
4.2.1. Lokalisation des Netzhautschadens	17
4.2.2. Zeitliche Abfolge der Schädigung	17
4.2.3. Elektronenmikroskopische Befunde	18
4.3. Pathophysiologie	19
4.3.1. Melaninaffinität des Chloroquin	19
4.3.2. Interferenzhypothese	20
4.3.3. Bedeutung des uvealen Depots	20

4.3.4. Tierexperimentell nachgewiesener Pathomechanismus	20
4.3.5. Vermuteter Schädigungsmechanismus beim Menschen	21
4.4. Andere Medikamente, die zu vergleichbaren retinalen Nebenwirkungen führen	21
5. UNTERSUCHUNGSMETHODE: ELEKTROOKULOGRAPHIE (EOG)	22
5.1. Grundlagen	22
5.1.1. Prinzip	22
5.1.2. Ursprung des Corneo-Fundus-Potentials	23
5.1.3. Berührungspunkt zwischen EOG und ERG	24
5.1.4. Biochemischer Entstehungsmechanismus	24
5.1.5. Zeitlicher Verlauf des EOG	25
5.2. Voraussetzungen, Zielgrößen	26
5.3. Ableittechnik	27
5.4. Normalbefunde, Definition des ARDEN-Quotienten	28
5.5. EOG-Variabilität	29
5.5.1. Interindividuelle Variabilität	30
5.5.2. Intraindividuelle Variabilität	30
5.6. Einflußfaktoren	31
5.6.1. Lebensalter	31
5.6.2. Geschlecht	32
5.6.3. Genußmittel	32
5.6.4. Medikamente	33
5.6.5. Erkrankungen	33
5.7. EOG-Veränderungen durch Chloroquin	35
5.8. Alternative Früherkennungsmethoden der Chloroquinretinopathie	37
5.8.1. Statisch-quantitative Perimetrie (OCTOPUS)	37
5.8.2. Elektoretinogramm (ERG)	38
5.8.3. Farbsinn	38
5.8.4. Fluoreszenzangiogramm (FLA)	39
5.8.5. Exotische Methoden	39
5.9. Kurze Begründung der Methodenwahl	40

6. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	42
6.1. Patientengut, Auswahlkriterien	42
6.2. Untersuchungsgang	43
6.3. EOG-Auswertungsverfahren	45
6.3.1. CEMIDA-System	45
6.3.2. ON LINE-Verfahren	49
6.3.3. KLASSISCHE Methode	50
7. ERGEBNISSE	51
7.1. Statistische Verteilung der ARDEN-Quotienten vor Beginn der Chloroquintherapie	51
7.1.1. CEMIDA-AQs	51
7.1.2. ON LINE-AQs	57
7.1.3. KLASSISCHE-AQs	61
7.2. Methodenspezifische Normalbereiche der ARDEN-Quotienten Kollagenosekranker	64
7.3. Abhängigkeit des ARDEN-Quotienten von der Auswertungsmethode	65
7.3.1. T-Test: Vergleich von KLASSISCHEM und CEMIDA-Verfahren	65
7.3.2. WILCOXON-Test: Vergleich von CEMIDA- und ON LINE-Auswertung	67
7.3.3. WILCOXON-Test: Vergleich von KLASSISCHEN- und ON LINE-ARDEN-Quotienten	72
7.3.4. Gegenüberstellung aller EOG-Auswertungsverfahren	72
7.4. Einzelvorstellung des Langzeitkollektivs	73
7.5. Veränderung der ARDEN-Quotienten nach mindestens einjähriger Chloroquintherapie	85
7.6. Effekt von Chloroquinpausen	87
7.7. Initiale Kurzzeitwirkung von Chloroquin	88
8. DISKUSSION	90
9. ZUSAMMENFASSUNG	92
10. ANHANG: ARDEN-QUOTIENTEN DES LANGZEITKOLLEKTIVS	93
11. LITERATURVERZEICHNIS	96

1. EINLEITUNG

Die erste Chloroquinsynthese gelang 1934 in Deutschland. Bereits im darauffolgenden Jahr mußte die unter dem Handelsnamen Resochin als Antimalariamittel getestete Substanz zurückgezogen werden, da sie aufgrund ihrer hohen Toxizität für die Anwendung beim Menschen ungeeignet erschien. 1942, nach der Besetzung Javas durch Japan, wurde in den USA die Suche nach synthetischen Antimalariamitteln intensiviert. Es konnten 25 verschiedene 4-Aminochinolinderivate dargestellt werden, von denen sich Chloroquin als das vielversprechendste erwies. Es gilt seit 1946 bei der Behandlung der Malaria weltweit als das Mittel der Wahl (22, 15).

Chloroquin zählt damit zu einer Gruppe von Substanzen, deren schädigende Wirkung auf die Netzhaut seit langem bekannt ist: Obwohl JESS (30) schon 1914 eine Retinotoxizität der meisten Chinolinabkömmlinge vermutete, fand DAME (12) erst 1945 konkrete Anhaltspunkte. Er wies bei 17 mit Quinacrinhydrochlorid behandelten Personen insgesamt 41 Skotome nach, die sich, bis auf fünf hartnäckig persistierende, vollständig zurückbildeten. Der Autor schloß daraus, daß von seiten des visuellen Systems keine Kontraindikationen gegen Antimalariamittel bestünden.

1957 berichtete CAMBIAGGI (10) über retinale Pigmentverschiebungen bei einer Frau mit systemischem Lupus erythematoses unter Chloroquintherapie. Subjektiv erschien der Patientin alles dunkler. Anfängliche Untersuchungen erbrachten einen guten zentralen Visus und den Verlust des Fovealreflexes. Da Chloroquin als Ursache dieser Störung vermutet wurde, brach man die Therapie nach weniger als einem Jahr ab. Die Frau wurde auf Hydroxychloroquinsulfat umgesetzt, und innerhalb eines Monats entwickelte sich eine beidseitige, retinale Pigmentveränderung, in deren Verlauf der Visus geringfügig abfiel, assoziiert mit einer Gesichtsfeldeinschränkung auf 10 Grad. Da sich der Befund nach Beendigung der Medikation nicht besserte, interpretierte der Autor die Veränderungen als Sekundärfolgen des Lupus erythematoses.

Auch bei einem 1958 von STERNBERG und LADEN (53) veröffentlichten Fall eines 32jährigen Patienten mit bilateraler Makulopathie, der wegen Lupus erythematoses chronicus discoides über dreieinhalb Jahre mit Chloroquin behandelt wurde, gelang der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs nicht.

Erst ein Jahr später beschrieb HOBBS (25) bei drei unter langdauerndem Resochineinfluß stehenden Patienten die typischen Befunde: Pigmentverschiebungen der Makula, verengte retinale Gefäße, Gesichtsfeldausfälle.

Schließlich legten ELISWORTH und ZELLER (14) 1961 eine Sammlung aller bisher erschienenen Studien über Chloroquinretinopathie (CRP) vor: Die häufigsten Fundusveränderungen bestanden in verengten Arteriolen und Pigmentdegenerationen sowohl der Makula, als auch der Peripherie. Als typische Gesichtsfeldausfälle wurden parazentrale und in die Peripherie durchbrechende Ring-skotome beschrieben.

1962 veröffentlichten SACHS und HOGAN (48) drei Fälle von CRP mit fortschreitender Augenschädigung trotz Absetzen des Medikaments. BERNSTEIN (6) wies zur selben Zeit auf die selektive Bindung der Chinoline an Melanin-granula von Chorioidea und Pigmentepithel in hohen Konzentrationen hin. Darüber hinaus stellte RUBIN (46) im Blut und Urin von 8 langzeittherapierten Patienten, noch bis zu fünf Jahre nach der letzten Medikamenteneinnahme, Spuren von Chloroquin fest.

HENKIND und ROTHFIELD (24) gelang 1963 der Nachweis, daß eindeutige Netzhautbefunde nicht allein durch die zugrundeliegende Autoimmunerkrankung erklärbar seien. Im Gegensatz zum chloroquintherapierten Kollektiv zeigte die Arthritiskontrollgruppe keinerlei typische Fundusveränderungen.

Wenig später erfolgte die erste autoptische Untersuchung zweier CRP-Patienten (63, 6). Dabei fiel ein deutlicher Verlust von Zapfen und Stäbchen auf, verbunden mit einer Einwanderung von pigmentbeladenen Zellen in die äußere Körnerschicht. Die Vermutung lag nahe, daß der Retinaschaden seinen Ausgang vom Pigmentepithel nimmt.

Bis 1980 konnten auch atypische Fälle, die entweder nach pigmentosähnlichem Muster oder wie eine zentral lokalisierte Chorioideadystrophie abliefen, beobachtet werden (20).

Verzögerter Beginn und Progression der Fundusveränderungen konnten 1983 von SASSANI (50) fluoreszenzangiographisch dokumentiert werden: Sein 47jähriger Patient hatte zwei Jahre lang Resochin in unbekannter Dosierung als Antimalariatherapie während seines Militärdienstes in Vietnam erhalten. Bei der ersten ophthalmologischen Kontrolle, 25 Monate nach Absetzen des Medikaments, erschien die Makula gekörnt bei nahezu normaler Sehschärfe. Zwischen fünftem und siebtem Jahr nach Therapieabbruch verzeichnete man einen allmählichen Visusabfall. Fluoreszenzangiographisch waren ursprünglich minimale, unspezifische Fensterdefekte im Pigmentepithel zu erkennen. Die Resultate der gleichzeitig durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen erschienen unauffällig. Eineinhalb Jahre später hatte der Visusverfall mit dichten Zentralskotomen bereits die Grenze zur

gesetzlichen Blindheit überschritten. Wiederholte FLAs zeigten jetzt die klassische "bull's eye"-Konfiguration der Chloroquinretinopathie.

2. ZIELSETZUNG

Gerade in den letzten Jahren erfreut sich eine, im Vergleich zur Malariaprophylaxe, hochdosierte Resochintherapie verschiedenster Kollagenosen steigender Beliebtheit. Hierbei wird die, nach heutiger Auffassung, kritische Gesamtdosis bereits durch einjährige Dauermedikation erreicht. Da eine manifeste Chloroquinretinopathie häufig irreversible Schäden verursacht, und eine fakultative Progredienz bis zur vollständigen Erblindung kaum zu beeinflussen ist, bleibt neben strenger Indikationsstellung nur die Möglichkeit einer Prophylaxe/Frühd Diagnose.

Zunehmende Bedeutung gewinnen in diesem Zusammenhang standardisierte EOG-Verfahren wie CEMIDA. Gut reproduzierbare Ergebnisse und hohe Sensibilität ermöglichen den Nachweis funktioneller Störungen noch bevor morphologische Veränderungen (Pigmentumschichtungen) sichtbar werden. Komplizierend wirkt sich dagegen aus, daß bis heute keine allgemein verbindlichen Grenzwerte für den ARDEN-Quotienten existieren, die den pathologischen EOG-Befund eindeutig vom normalen trennen. Aus Mehrfachbestimmungen an Kollektiven gesunder Probanden lassen sich mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung statistische Normalbereiche angeben, die den AQ mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit enthalten. Bedingt durch die große interindividuelle Variabilität entsteht aber im Intervall zwischen 180 und 140 eine breite Grauzone, in der definitive Entscheidungen nicht möglich sind. Weil der AQ intraindividuell ungleich geringeren Schwankungen unterworfen ist (61), muß davon ausgegangen werden, daß bereits einer beträchtlichen Zahl von Befunden aus dem unteren Teil des Normbereichs pathologische Bedeutung zukommt. Gerade die Früherkennung ist aber für die Prognose der Chloroquinretinopathie entscheidend.

Außerdem fällt bei Parallelbestimmungen, wie sie an der Augenklinik der LMU schon seit Jahren durchgeführt werden, auf, daß die Höhe des AQ nicht zuletzt von der Aus-

wertungsmethode abhängt. Die Tendenzen sind zwar bekannt, konnten aber bisher nicht quantifiziert werden. Da bisweilen, infolge mangelnder Konzentrationsfähigkeit der Patienten, eine standardisierte Auswertung nach dem CEMIDA-Verfahren unmöglich ist, muß zum Teil auf einfachere Methoden zurückgegriffen werden: Handvermessung der ON LINE-Amplituden von 20. und 10. Minute mit anschließender Quotientenbildung, oder KLASSISCH nach ARDEN (Maximum/Minimum) $\times 100$. Letztere sind zwar weniger stör anfällig als das automatisierte Verfahren, bergen jedoch bei unkritischer Auswertung größere Fehlerquellen. Vor allem aber sind die durch unterschiedliche Methoden gewonnenen ARDEN-Quotienten nur bedingt vergleichbar, was häufig eine Verlaufsbeurteilung erschwert.

Die Aufgaben der vorliegenden Untersuchung lassen sich damit wie folgt zusammenfassen:

1. Nach Auswertungsverfahren getrennte Prüfung der ARDEN-Quotienten (AQs) eines Kollektivs Kollagenosekranker auf Normalverteilung vor Beginn der Chloroquintherapie. Bestimmung eines für diese Patientengruppe spezifischen Normbereichs. (Er soll sich laut HENKES (23) von dem Gesunder unterscheiden.)
2. Nachweis diagnostisch verwertbarer Veränderungen des AQ durch Resochin bei intraindividuell Verlaufsbeobachtung; Lang-/Kurzzeitwirkung? Einfluß von Therapiepausen?
3. Untersuchung der Einzeldifferenzen von CEMIDA-, ON LINE- und KLASSISCHER Auswertungsmethode auf systematische Abweichungen. Beurteilung der Vergleichbarkeit zweier durch unterschiedliche Verfahren gewonnener ARDEN-Quotienten.

Auf Prüfung eines funktionalen Zusammenhangs zwischen Chloroquin-Gesamtdosis und Höhe des AQ wurde bewußt verzichtet. Mangels Homogenität der Untersuchungskollektive wären solche Bemühungen, in Anbetracht der multifaktoriellen Einflüsse auf das EOG (Alter, Geschlecht, Chloroquin-Tagesdosis pro kg Körpergewicht), a priori zum Scheitern verurteilt. Soweit diese Abhängigkeit von anderen Autoren geprüft wurde (7, 34, 62), bestand keinerlei Korrelation zwischen Summendosis und Ausmaß des EOG-Befundes.

3. CHLOROQUIN UND SEINE WIRKUNGEN

3.1. Pharmakologie

3.1.1. Chemische Struktur

Chemisch handelt es sich bei Chloroquin um ein 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-chinolindiphosphat. Der Chinolinring ähnelt dem von Chinin, während die Seitenkette der von Quinacrin entspricht. Das Chloratom in Position 7 soll wesentlich an der pharmakologischen Wirkung aller 4-Aminochinolone beteiligt sein (15). Während L- und D-Isomeren gleiche therapeutische Wirkung zeigen, wird letzterem eine geringere Toxizität nachgesagt (22).

3.1.2. Pharmakokinetik, Speicherung

Die rasche und vollständige Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt bedingt bereits nach 1-2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Gesunde Erythrozyten konzentrieren Chloroquin auf das 10-20fache, während von Malariai Plasmodien befallene bis zum 500fachen aufnehmen. Im Mittel liegt die pharmakologische Halbwertszeit bei 5 Tagen.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß Chloroquin schnell aus dem Plasma entfernt und in Geweben angereichert wird, in denen Proteinsynthese und Zellvermehrung am höchsten sind. Leber, Milz, Nieren, Lungen und Leukozyten weisen 200-700 x höhere Werte, Gehirn und Rückenmark lediglich das 10-30fache der Plasmakonzentration auf. Bei Berücksichtigung der anatomischen Größenverhältnisse wird damit das Ausmaß des hepatischen Depots deutlich (15).

Wie alle melaninhaltigen Zellen des Körpers ist auch die Uvea für die Akkumulation des Medikaments prädestiniert. Sie nimmt nur insofern eine Sonderstellung ein, als ihr enger Kontakt und ihre Stoffwechselbedeutung für die Netzhaut eine besondere Gefahr für die empfindlichen Sinnesrezeptoren bedeuten.

Lediglich 10 bis 25 % der oralen Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die Rate kann durch Ansäuerung des Urins gesteigert und umgekehrt durch Alkalisierung vermindert werden. Nach Absetzen von Chloroquin sinkt dessen Urinausscheidung 4 Wochen lang, um dann unverändert über Monate oder sogar Jahre bestehen zu bleiben. Die Angaben schwanken von Autor zu Autor zwischen 3 (1) und 5 (6, 47) Jahren. Eine Abhängigkeit, der als Maß für die Depotbildung dienenden Ausscheidungsdauer von der aufgenommenen Gesamtdosis, gilt als erwiesen. Bei

reversibler Bindung setzt vor allem der Leberspeicher Chloroquin erneut frei, was zum sekundären (!) Konzentrationsanstieg im Pigmentgewebe des Auges führen kann (45).

Eine zumindest erschwerte Mobilisation des Ioxins aus dem uvealen Gewebe vorausgesetzt, läßt sich damit der verzögerte Beginn einer Chloroquinretinopathie erklären. Denn auch ein unauffälliger Fundus, der in der Regel Voraussetzung für die Weiterführung der Therapie ist, schließt keineswegs aus, daß der Patient bereits genügend große Depots gebildet hat, um einen späteren Netzhautschaden zu entwickeln.

3.1.3. Wirkungsmechanismus

4-Aminochinoline, wie das Chloroquin, blockieren die enzymatische Synthese von DNS und RNS, indem sie durch Komplexbildung mit der DNS das Ablesen der Matrize und damit Reduplikation oder Transkription verhindern (15). Im einzelnen wird postuliert, daß der Chinolinring zwischen die Basenpaare der DNS-Doppelhelix tritt, so daß das Chloratom in Position 7 des Rings in enge Nachbarschaft zur 2-Aminogruppe des Guanins eines Guanin-Cytosin-Basenpaars gerät. Die hohe Elektronegativität des Substituenten, sowie die ideale Länge der diamino-aliphatischen Seitenkette, die über Ionenbindungen die Phosphorsäuregruppen beider DNS-Stränge miteinander verknüpft, garantieren die Stabilität des so entstandenen Komplexes.

3.2. Klinische Anwendung

3.2.1. Indikationen

Die klassischen Indikationsgebiete von Chloroquin, akute Malariaanfälle sowie Prophylaxe der Malaria, stehen auch heute noch im Vordergrund. Wegen der ausgezeichneten Wirkung auf Blutschizonten aller vier Malariaarten, kann bei Befall mit nichtresistenten Stämmen von *Plasmodium falciparum* eine vollständige Heilung erreicht werden. Auch bei *Plasmodium vivax* ist Chloroquin noch heute Medikament der Wahl, obwohl sekundäre Gewebsschizonten der Rückfallmalaria persistieren. Eine sogenannte Prophylaxe durch komplette Chemosuppression aller Arten ist möglich, wird aber heute wegen der Gefahr einer Heranzüchtung resistenter Stämme bereits als bedenklich eingestuft (19).

Auch bei extraintestinaler Amöbiasis und Infektionen durch Leberegel werden gute Erfolge beschrieben (15).

Daneben nimmt, gerade in letzter Zeit, der Einsatz von Chloroquin bei der Therapie von Kollagenosen immer breiteren Raum ein. Quantitativ stehen dabei die seit Jahren unumstrittenen Indikationen wie Lupus erythematoses und rheumatoide Arthritis im Vordergrund (7, 50, 51, 62). In einer Vielzahl von Berichten werden Anwendungsmöglichkeiten vorgeschlagen, die bisher nicht allgemein anerkannt sind oder über die klinische Versuchsphase nicht hinaus kamen. SCHERBEL (51) nennt weitere Bindegewebserkrankungen: Dermatomyositis, progressive Sklerodermie und SJÖGREN-Syndrom. Darüber hinaus sollen auch Kollagenosen wie Panarteritis nodosa und Morbus HORTON auf Chloroquin ansprechen (8). Generell wird eine Wirkung auf Autoimmunerkrankungen mit Reaktionen gegen körpereigene DNS vermutet (62). Einzelne Erfolge bei Lipoidnephrose werden beschrieben (7). Die meisten dieser Indikationen, vor allem eine Verwendung bei Hautkarzinomen, sowie bei bestimmten Asthma- und Epilepsieformen (8), sind heute wieder obsolet.

3.2.2. Kontraindikationen

Da Chloroquin die Plazentarschranke überwinden und den Fetus schädigen kann, ist es bei Schwangerschaften streng kontraindiziert. Bei Porphyrien ist die Provokation eines akuten Anfalls, bei Psoriasis eine Verschlechterung des Krankheitsbildes möglich. Allgemein wird von einer Kombination mit anderen Pharmaka, die Dermatitis verursachen können, abgeraten (15).

Vorsicht ist außerdem bei Patienten mit bekannter Leberschädigung oder neurologischen bzw. hämatologischen Erkrankungen geboten (22).

3.2.3. Dosierung

Zur Malaria prophylaxe genügen 250 mg/Woche, während im Malariaschub 1500 mg innerhalb von 3 Tagen verabreicht werden. Bei Kollagenosen/Dermatosen, wo häufig eine Dauertherapie nötig ist, reichen die Tagesdosen bis 500 mg. In den letzten Jahren scheint sich eine Menge von 250 mg Chloroquin-Basenäquivalent durchzusetzen, die in der Regel oral, als abendliche Summendosis, verabreicht wird.

3.2.4. Therapeutische Wirkung

Als Basismedikation bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis, alternativ zu Glucocorticoiden und Gold, ist in einem Drittel der Fälle nach 6-9 Monaten mit Symptommfreiheit zu rechnen. Ein weiteres Drittel zeigt wesentliche Besserung. Schon nach zwei Wochen soll eine erste Schmerzlinderung auftreten, objektiv schwellen die

Gelenke aber erst nach 8 Wochen bis 6 Monaten ab. Der Höhepunkt der Wirkung tritt nach 1/2-1 Jahr ein und kann bei fortgesetzter Therapie in der Regel erhalten werden.

5.3. Nebenwirkungen

5.3.1. Subjektive Beschwerden

Häufiger treten Reaktionen seitens des Magen-Darm-Kanals (Nausea, Anorexie, Diarrhoe) auf, selten werden auch Kopfschmerzen und Schlafstörungen angegeben. Bei chronischer Zufuhr kommt es mitunter zu Schwindel, Ohrensausen und Gleichgewichtsstörungen (19).

Die ersten Beschwerden ophthalmologischer Natur sind geringfügig und unspezifisch. Vor allem werden verstärkte Blendungsempfindlichkeit, Lichthöfe (Regenbogenfarben), Schleiersehen, und in Einzelfällen auch Flimmern, Druckgefühl, Brennen und Juckreiz des Auges genannt (7). Selten geben die Betroffenen Doppelbilder (Effekt der Neuromyopathie) (43) oder Leseschwierigkeiten (perizentrale Ringskotome) an (9, 45).

5.3.2. Allgemeinmedizinische Befunde

In niedriger, chemosuppressiver Dosierung besitzt Chloroquin keine wesentlichen toxischen Wirkungen. Die genannten Befindlichkeitsstörungen, deren Auslösemechanismus letztlich ungeklärt ist, ähneln einer leichten Chininvergiftung. Mit allergischen Reaktionen seitens der Haut oder seltener des Knochenmarks ist auch nach geringsten Mengen zu rechnen.

Nach hohen Dosen treten makropapuläre Eruptionen, Desquamation oder exfoliative Dermatitiden auf. Die Haare können ergrauen oder ausfallen. Das Auftreten von Lupus erythematodes, lichenoider Ausschläge und Leukopenie wurde beschrieben. Toxische Psychosen mit Halluzinationen und Agitiertheit und periphere Neuropathien mit Reflexverlust und Verlust der Muskelkraft in den unteren Extremitäten kommen nach Gaben von 250-500 mg/d für 6-12 Monate gelegentlich vor, sind aber nach Absetzen reversibel (19).

EKG-Veränderungen, hauptsächlich Abflachung oder Inversion der T-Welle, sind bei hohen Dosen häufig, da Chloroquin eine geringe, dem Chinidin ähnliche Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem aufweist. Die Erregbarkeit des Herzmuskels wird in vergleichbarem Ausmaß herabgesetzt, die Leitungsgeschwindigkeit jedoch kaum beeinträchtigt. Höchste Dosen beeinflussen die Vasomotorenfunktion und

führen zu Kreislaufkollaps, Schock und Atemlähmung (15).

Angeborene Taubheit und geistige Retardierung wurde von Kindern berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft hohe Dosen Chloroquin einnahmen. Ototoxizität konnte auch bei Erwachsenen nachgewiesen werden (19).

3.3.3. Extraretinale ophthalmologische Veränderungen

Cornea

Hornhauteinlagerungen treten bei Tagesdosen von 300 bis 600 mg mitunter schon in den ersten vier Behandlungswochen auf und sind zwischen viertem und sechstem Monat fast regelmäßig nachzuweisen. In Einzelfällen können sie auch nach langjähriger Intensivtherapie ausbleiben (16). Die Inzidenz dieser Veränderungen wird sehr unterschiedlich beurteilt, wobei die Angaben zwischen 10 und 40 % (7, 19, 21, 51, 54) schwanken. Zudem sollen die Einschlüsse nach Chloroquin (30-40 %) häufiger auftreten als nach Hydroxychloroquin (20 %).

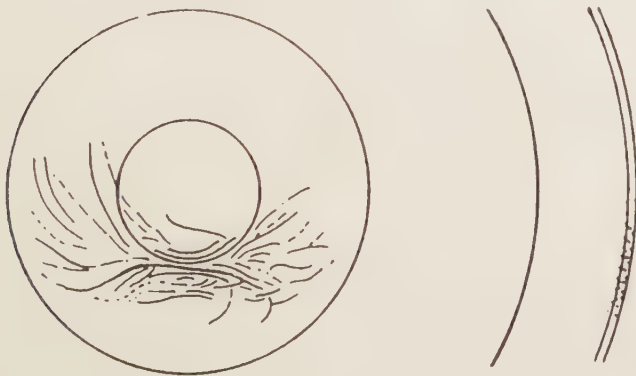


Abb. 1. Typische Lokalisation cornealer Resochineinlagerungen

Chloroquin wird in die Tränenflüssigkeit sezerniert und durch das Cornealepithel aufgenommen. Die Hornhaut wird zunächst unempfindlich, was in 5 % der Fälle die einzi-

ge Manifestation bleibt (51). Bei den übrigen Patienten erscheinen diffuse weiße Granula im Epithel. Diese können anfangs nahezu beliebig konfiguriert sein, bilden aber im weiteren Verlauf durch Konfluenz vorwiegend horizontal angeordnete, gelbliche Linien oder Streifen. Typischerweise nasal unten beginnend ziehen sie fächerförmig gegen den temporalen Limbus. Einige Linien sind stärker pigmentiert, ähnlich den HUDSON-STÄHLISCHEN Linien. Manchmal strahlen sie auch wirbelförmig nach allen Richtungen aus, vergleichbar der Cornea verticillata beim FABRY-Syndrom (6). Meist lagern sich Chloroquin und dessen Abbauprodukte intraepithelial ab und sind in der BOWMANSCHE Membran sowie in den oberflächlichen Stromalagen weniger ausgeprägt.

Als gesichert gilt, daß diese Erscheinungen weder von Tages- oder Gesamtdosis noch vom Lebensalter des Patienten abhängen (51, 54). Sie sind vollständig reversibel und können auch während fortgesetzter Langzeittherapie spontan verschwinden (8, 60). Da die Einschlüsse das Sehen nicht beeinträchtigen, wird von einem Therapieabbruch aufgrund von Corneaeinlagerungen abgeraten (7).

Die relativ harmlosen Veränderungen können nicht als Indikator einer beginnenden Retinopathie dienen, da im Gegensatz zur vorübergehenden cornealen Infiltration eine Retinopathie durch den toxischen Effekt des in der Uvea jahrelang gespeicherten Medikaments hervorgerufen wird. Nur 28 % der Patienten mit gesicherter Chloroquinretinopathie sollen corneale Veränderungen aufweisen (34).

Differentialdiagnostisch ist an Corneaeinlagerungen durch Indometazin (Amuno, Indocid) oder Amiodaron (Cardarone) zu denken (27).

Pupille, Motorik

Neben einer Mydriasis tritt in der Regel nur bei massiver Intoxikation, seltener bei chronischer Anwendung (nie nach Primaquin), ein Spontannystagmus zumeist mit horizontaler Schlagrichtung auf. Der Wirkungsmechanismus über vaskulär bedingte Störung der Endolymph ist gesichert, wenn auch bisweilen Veränderungen des Nervus statoacusticus zu finden sind. Mit obiger Ausnahme kann bei allen anderen Chloroquinderivaten auch ein Strabismus incomitans beobachtet werden (22).

Refraktion, Linse

Unter Chloroquineinfluß verringert sich die Akkomodationsbreite (47).

In einem Einzelfall konnte die Entwicklung einer Cataracta cupuliformis auf eine jahrelange Chloroquintherapie mit 200 mg/d zurückgeführt werden. Die für das Pharmakon charakteristische Spektralabsorption wurde in den extrahierten Linsen des Patienten nachgewiesen. Als primäre Schädigung soll eine Störung der Membranlipide der Linse in Frage kommen (28).

4. CHLOROQUINRETINOPATHIE (CRP)

4.1. Klinik

4.1.1. Häufigkeit

Bei einem Vergleich verschiedener Originalarbeiten fielen erheblich differierende Angaben über die Inzidenz der CRP auf:

Obwohl die Untersuchungen von HEIDENSLEBEN (21) einen Zeitraum von fünf Jahren mit Gesamtdosen bis 450 mg umfaßten, beobachtete er keinen einzigen Fall von sicher resochinbedingter Retinaveränderung. Auch SCHERBEL (51), der die Entwicklung von 408 Patienten über 9 Jahre verfolgte, siedelte die Häufigkeit der unsicheren CRP-Fälle im Promillebereich an. MEIER-RUGE (37) dagegen hielt 3-6 % für realistisch. Es lagen aber auch Veröffentlichungen vor, die auf ein deutlich höheres Risiko schließen ließen: 13-18 % (24, 34).

SCHERBEL (51) wies in diesem Zusammenhang auf diagnostische Schwierigkeiten hin: Ein Teil seiner Kontrollgruppe (0,9 %) entwickelte eine bilaterale Pigmentdegeneration, die von einer in 3 % der chloroquintherapierten Fälle auftretenden und damit auf CRP verdächtigen, nicht zu unterscheiden war.

Heute gilt die CRP bei einer durchschnittlichen Inzidenz von 13 % als die häufigste medikamentös bedingte Retinopathie (19).

4.1.2. Schwellendosis

Da Komplikationen der Chloroquintherapie bei Malariabe-

handlung und -prophylaxe, wo es sich entweder um kurzfristige Medikamenteneinnahme oder um geringe Dosen handelt, extrem selten vorkommen, stellt sich die Frage einer eventuellen Dosisabhängigkeit der CRP.

Obwohl, wie BÜKE (7) zusammenfaßt, die meisten in der Literatur beschriebenen Fälle von Chloroquinretinopathie nach einer Therapiedauer von 3 bis 7 Jahren auftraten, warnte THALER (59) bereits vor einer täglichen Gabe von mehr als 250 mg und einer Gesamtlmenge von über 100 g. Eine besondere Gefährdung wurde bei Patienten mit Totaldosen von mehr als 350 g, also nach etwa 4 Jahren beobachtet (54). Die Gesamtdosis bei manifester Retinopathie betrug im Mittel 515 g (34).

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die Inzidenz der CRP mit der insgesamt aufgenommenen Chloroquinmenge steigt. Ein vermuteter Zusammenhang mit der Höhe der Einzeldosis wird unterschiedlich beurteilt (6, 15-17, 19, 54). Allerdings konnte unter 100 g Gesamtdosis bisher keine CRP beobachtet werden (28).

4.1.3. Dosis-Wirkungsbeziehung

Unter der Voraussetzung, daß die CRP nicht Folge einer individuellen Idiosynkrasie (Überempfindlichkeit bereits beim Erstkontakt wegen Enzymmangels) ist, wäre also eine Zunahme der CRP-Häufigkeit proportional zur Totaldosis zu erwarten. Daß dieser Zusammenhang bisher nicht bestätigt werden konnte, dürfte nicht nur methodische Ursachen haben. So zeigte sich im Tierversuch beispielsweise keine lineare Beziehung zwischen verabreichter Resochindosis und Konzentration des Toxins im Gewebe (34).

4.1.4. Präparatspezifische Unterschiede

Die Toxizität der verschiedenen Chinolinderivate soll sich geringfügig unterscheiden. Im Zweifelsfall ist daher Hydroxychloroquin (Quensyl) dem Chloroquin (Resochin) vorzuziehen (28, 54).

4.1.5. Einfluß der Grunderkrankung

Vieles deutet darauf hin, daß die retinalen Veränderungen nicht allein Folge der Medikamentenwirkung sind. Das Verhältnis Dosis/Retinopathie ist ebenso variabel, wie das Verhältnis EOG/Dosis.

KOLB (34) vermutete, eine CRP könne sich nur auf der Grundlage bereits vorhandener metabolischer Störungen entwickeln. Retinale Enzymanomalien unterstellte auch BURNS (9) bei Patienten, die bereits nach geringen

Dosen eindeutige Netzhautschäden zeigten. Die Möglichkeit, daß die Grunderkrankung zur Retinopathie beiträgt, schien dem gleichen Autor wegen des breiten Spektrums der mit Chloroquin therapierten Krankheitsbilder eher unwahrscheinlich. Da sich der Einsatz von Chloroquin, in der für diese Frage relevanten hochdosierten Langzeittherapie, ausschließlich auf Krankheiten des rheumatischen Formenkreises beschränkt, wäre ein gemeinsamer, für den Retinaprozeß verantwortlicher immunologischer Faktor durchaus zu diskutieren. Auch eine Potenzierung der Retinaschäden durch Kortikosteroide ist nicht auszuschließen.

Gesichert ist jedenfalls ein, im Vergleich zu gesunden Probanden, erniedrigter ARDEN-Quotient bei Rheumatikern, der sich zudem durch größere Variabilität auszeichnen soll (23).

Sogar Unterschiede in der Metabolisierung zwischen Patienten mit rheumatischer und solchen mit nichtrheumatischer Arthritis konnten festgestellt werden. So gelang RUBIN (47) der Nachweis, daß maximale Plasmaspiegel von Chloroquin bei pcP-Patienten schneller erreicht werden, als bei Patienten mit Arthritis anderer Genese und Kontrollpersonen. Die Gruppen differierten auch in ihren Ausscheidungsmustern.

Letztlich bleibt eine Vorschädigung der Netzhaut durch die Grunderkrankung hypothetisch und wird heute in zunehmendem Maß abgelehnt (40, 54).

4.1.6. Befunde bei Chloroquinretinopathie

Der besseren Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Veröffentlichungen wegen forderte BÜKE (7) schon 1967 eine klare Definition der CRP. Nur bei gleichzeitigem Vorkommen von typischen Gesichtsfeldausfällen, Fundusveränderungen und ERG-Befunden sei diese Bezeichnung gerechtfertigt. Jedes Symptom für sich könne vieldeutig sein und bleibe ohne ausreichende Beweiskraft.

Eine eindeutige Chloroquinretinopathie setzt also irreversible, wenn nicht progrediente, Netzhautschäden voraus. In der Praxis müssen daher, auch ohne ausreichende diagnostische Sicherung, schon bei geringsten Anzeichen therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

Progredienz der Fundusveränderungen

Als einziges ophthalmoskopisches Frühsymptom kann der relativ unspezifische Verlust des Fovealreflexes gewertet werden (34, 61).

Den typischen Pigmentverschiebungen soll ein leichtes Makulaödem vorausgehen. Es folgen variable Veränderungen der Makula: Hyperpigmentierung, Sprenkelung und Formen der Pigmentzerstörung (Verklumpung, Aufbrechen). Die Rückbildungsfähigkeit solcher Stadien ist zweifelhaft (9, 45).

Mit perifovealen Depigmentierungen beginnt sich bereits die typische Form abzuzeichnen. Am Ende dieser Entwicklung steht die

pathognomonische Konstellation der CRP:

Gekörnte oder getüpfelte Hyperpigmentierung der Makula, eingeschlossen von einer depigmentierten Zone, die von einem weiteren pigmentierten Ring umgeben ist ("bull's eye", "Schießscheiben-Makula").



Abb. 2. Bull's eye nach 10jähriger Resochintherapie

Gesichtsfeldentwicklung

Ein Konsens besteht darüber, daß die CRP als perifoveale Störung beginnt und einen entsprechend lokalisierten Sensibilitätsverlust verursacht (60). Gesichtsfeldausfälle treten, wenn auch selten bemerkt, bereits vor deutlichen Makulaveränderungen auf. Kleine parazentrale Skotome verschmelzen zum perizentralen Ringskotom, das schließlich zu größeren Defekten mit Anschluß an die Peripherie fortschreitet. Eine Nachtblindheit

(große periphere Gesichtsfeldausfälle) tritt im Gegensatz zur Retinitis pigmentosa erst im Spätstadium auf. Die Dunkeladaptation ist anfangs praktisch normal.

Spätsymptome

Treten Farbsinn-, Dunkeladaptationsstörungen oder Visusverfall auf, kann es sich nach VAN LITH (61) nicht mehr um Frühstadien der CRP handeln. Darüber hinaus werden in fortgeschrittenen Fällen verengte Retinagesäße (50) und periphere Pigmentumschichtungen beobachtet. Es kann zur sekundären Opticusatrophie mit Herabsetzung der zentralen Sehschärfe kommen (7).

Stadien der Chloroquinretinopathie

Eine der wenigen differenzierten Klassifikationen von CRP-bedingten Fundusveränderungen stellte ADLAKHA (1) zur Diskussion:

Stadien:

- 0 Normalbefund
- 1 Fehlender Wallreflex
- 2a Perifoveale Pigmentierung
 - b Depigmentierung der Makula
- 3 Bull's eye
- 4 Periphere Pigmentierung
- 5 Opticusatrophie, verengte Arterien

Bewertung:

Keine manifeste Retinopathie ist in den Stadien 0-1 anzunehmen. Ein normaler Fundus schließt aber verzögertes Auftreten der CRP keineswegs aus. Der Verlust des Fovealreflexes kann ein frühdiagnostisches Signal sein, ist aber als alleiniger Befund zu uncharakteristisch.

2a wird bereits als zweifelhafte Retinopathie eingestuft.

Als gesichert kann die CRP betrachtet werden, wenn Kriterien von 2b-5 zutreffen. Das Frühstadium 2b ist möglicherweise rückbildungsfähig, während fortgeschrittenere Befunde sicher irreversible Veränderungen darstellen.

Atypische Verläufe

Ist gewöhnlich die Makula zuerst von der CRP betroffen, kann dieses Gebiet in seltenen Fällen, trotz fort-

geschrittener Erkrankung, ausgespart bleiben. Subjektiv verläuft diese Variante der Chloroquinretinopathie, aufgrund des guten zentralen Visus, lange Zeit unbemerkt (35). Auch eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber altersbedingten Veränderungen kann schwierig sein.

Verzögerter Beginn

Schon 1965 berichtete SCHERBEL (51) über einen Fall von CRP, der erst nach monatelanger Latenz auftrat. Seine Interpretation der Befunde wurde allgemein abgelehnt, die Netzhautaffektion vielmehr einer, dem Resochin folgenden, Gold-Therapie zugeschrieben. In den nächsten Jahren gelang es verschiedenen Autoren, Einzelfälle von teilweise erheblich verzögertem Auftreten eindeutig zu dokumentieren (9, 45). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren keine Spuren von Chloroquin in Blut oder Urin mehr nachzuweisen (46). Bei einem Patienten, dessen Chloroquinretinopathie mit 7jähriger Verzögerung auftrat, konnte trotz Visusverlust, bilateraler Skotome und Farbsinnstörungen ein unauffälliges ERG abgeleitet werden (50).

4.1.7. Prophylaxe und Therapie der CRP

Neben einer intermittierenden Behandlung, bei der Chloroquin zeitweise durch andere Mittel ersetzt wird, kommt vor allem einer Dosisbeschränkung prophylaktische Bedeutung zu. Die Einzeldosen sollten 250 mg nicht überschreiten, die pro Jahr eingenommene Gesamtmenge unter 100 g liegen (28).

Es empfiehlt sich, die Patienten ausdrücklich darüber aufzuklären, daß Rauchen auch eine Aggravation der CRP bewirkt (51). Als Mechanismus wurde ein verzögerter Abtransport des Medikaments aus den uvealen Depots durch Vasokonstriktion vermutet. Konsequenter Weise schlug JÜNEHANN (31) bei Resochin-Dauertherapie die gleichzeitige Applikation von durchblutungssteigernden Mitteln vor. Er postulierte eine Verminderung der toxischen Netzhauteffekte durch verbesserte Ausschwemmung von Toxinen und Kataboliten.

Bei Kaninchen konnte eine erniedrigte Chloroquinbindung an Melanin nach Vorbehandlung mit Ascorbissäure nachgewiesen werden. Die Einnahme von Vitamin C verkürzte außerdem die Retentionsdauer in den Geweben deutlich (62).

Auch eine Prämedikation mit Chlorpromazin soll mit der Ablagerung von Chloroquin interferieren (62). Ein therapeutischer Effekt muß jedoch aufgrund der Eigenretinotoxizität aller Phenothiazine bezweifelt werden.

Bei bereits eingetretener Schädigung empfahl BÜKE (7) folgende Medikation, um die Erholung der Netzhaut zu unterstützen: Ammoniumchlorid, das eine systemische Acidose induziert und die Chloroquinausscheidung wie Dimer-caprol (BAL) im Urin auf das 2-4fache steigert. Da beide Substanzgruppen aber nicht in der Lage sind, Chloroquin aus Chorioidea und Iris zu entfernen, ist der Nutzen naturgemäß begrenzt.

Eine nachweislich wirksame Therapie der manifesten Chloroquinretinopathie ist bis heute unbekannt.

4.1.8. Prognose der CRP

In Einzelfällen wurden rückbildungsfähige Frühstadien beobachtet (11, 24). Sie traten ausnahmslos bei Patienten auf, die maximal 2 Jahre unter Chloroquineinfluss standen (35).

Viele Autoren gehen dagegen von einem prinzipiell irreversiblen oder sogar progredienten Verlauf der Erkrankung aus (51). Ebenso umstritten ist die Erholungsfähigkeit der Retina im Verlauf von Therapiepausen (7). Fest steht lediglich, daß nach Therapieende die Intoxikation für mindestens ein Jahr fortschreitet (61).

4.2. Morphologie

4.2.1. Lokalisation des Netzhautschadens

Die aus Tierversuchen bekannte selektive Zerstörung von Pigmentepithel und Rezeptorzellen wurde bei histologischen Untersuchungen am Menschen nach Langzeitbehandlung mit Chloroquin bestätigt (6, 63). Der Schaden erstreckte sich auf beide Funktionsgebiete der Retina (Stäbchen und Zapfen), wobei skotopische Rezeptoren empfindlicher erschienen. Pigmentverschiebungen beim bull's eye zeigten auffallende Analogie zur Stäbchendichte in diesem Bereich.

4.2.2. Zeitliche Abfolge der Schädigung

Als erster versuchte MEIER-RUGE (37) in einer dynamischen Studie durch Applikation subtoxischer Chloroquindosen, den Verlauf der CRP beim Kaninchen morphologisch und histochemisch zu verfolgen:

Histologisch fiel eine enorme Verbreiterung auf, die zunächst fleckförmig, später diffus, das gesamte Pig-

mentepithel erfaßte. Diese Hydratation war die Ursache der scheinbaren Reduktion des Melanins, wobei das grobschollige Pigment in Form feiner Körnchen sichtbar wurde. Schließlich kam es zur Abstoßung einzelner melaninhaltiger Epithelien.

Zapfen und Stäbchen erfuhren anfänglich nur geringfügige Strukturveränderungen. Erst nach Quellung des Pigmentepithels setzte eine Reduktion der Enzyme, insbesondere der Milchsäuredehydrogenase-Aktivität im Bereich der Ellipsoide ein. Schließlich kam es zum Zerfall von Fotorezeptoren und vereinzelt sogar zu Ablösungen der Netzhaut, ohne daß eine Infiltration mit Leukozyten beobachtet werden konnte. Der Endzustand war durch eine Rarefizierung und Verschmälerung der äußeren Körnerschicht mit weitgehendem Rezeptorverlust gekennzeichnet.

Bei einer Chloroquinretinopathie bleibt die Pigmentierung also auf die äußeren Retinaschichten beschränkt, während bei Retinitis pigmentosa die Granula in den inneren Netzhautanteilen und hier vor allem paravasal akkumulieren (51).

Charakteristikum des Chloroquinschadens ist damit die ödematöse Aufquellung des Pigmentepithels!

Exkurs: Neuronale Verhältnisse

Während die Zapfenfunktion (Rotlichtschwellen) bei CRP schon früh gestört ist, bleibt die Stäbchenadaptation sogar in fortgeschrittenen Stadien unauffällig. Diese scheinbare Diskrepanz gegenüber histologischen Befunden (vergleichbare Schädigung beider Rezeptorpopulationen, unbeeinflusste Bipolar- und Ganglienzellschicht) erklärt sich aus der unterschiedlichen neuronalen Verschaltung. Feinverteilte Einzelzelldefekte vorausgesetzt, garantiert die physiologischerweise ungleich stärkere Konvergenz der Stäbchen eine praktisch unveränderte Reizung der zugehörigen Bipolarzelle (35).

4.2.3. Elektronenmikroskopische Befunde bei CRP

1964 veröffentlichten WETTERHOLM und WINTER (63) detaillierte klinisch-pathologische Studien eines CRP-Falles. Die damalige histologische Untersuchung der retinalen Ganglienzellen ließ keinerlei Auffälligkeiten erkennen. Das Material wurde routinemäßig formalinfixiert und erst 1972 - jetzt elektronenmikroskopisch - wieder untersucht. Dabei fielen zwei Arten zytoplasmatischer Einschlüsse auf:

MCBs (membranous cytoplasmatic bodies)
C-tubes (curvilinear tubules)

Das Fehlen von Grenzmembranen und ein Auftreten von Übergangsformen zwischen C-tubes und MCBs bestärkten RAMSEY (44) in der Auffassung, beide Gebilde könnten durch Aneinanderlagerung zerrissener Membranen des endoplasmatischen Retikulums entstanden sein.

Schwerste Veränderungen traten dabei in den Ganglienzellen der Neuroretina auf. C-tubes wurden aber auch in einigen Zellen der inneren Körnerschicht, in Verbindungsfasern und inneren Segmenten der Fotorezeptoren, im Pigmentepithel, in der glatten Muskulatur wie in den quergestreiften äußeren Augenmuskeln gefunden. Die Gebilde sollen keineswegs CRP-spezifisch sein. Vielmehr läßt der Quotient C-tube/MCB auf die Akutheit bzw. Chronizität des Retinaprozesses schließen.

Die Degeneration von Fotorezeptoren wurde als Ergebnis zweier Faktoren interpretiert:

1. Direkt toxischer Chloroquineffekt.
2. Ernährungsstörung des Rezeptors über eine Beeinflussung des Pigmentepithels.

Am meisten überrascht sicher das Ergebnis, daß früheste Veränderungen sich gerade in den am weitesten (!) vom Pigmentepithel entfernten Ganglienzellen der Retina manifestieren. Alteration von Pigmentepithel und Fotorezeptoren zählen dagegen zu den vergleichsweise späten Befunden.

4.3. Pathophysiologie

4.3.1. Melaninaffinität des Chloroquin

Seit mehr als 20 Jahren ist die Akkumulation von Chloroquin und seiner Metaboliten in Strukturen des Auges bekannt (63). Die Konzentration kann dort das 80fache derer in der Leber erreichen (6). LAWWILL (36) ermittelte, anhand der Gewebeskonzentrationen bei 8 meist wegen Trauma enukleierten Patienten, eine dem Melaningehalt analoge Verteilung des Chloroquin: Die höchsten Konzentrationen wurden dabei in Chorioidea und Pigmentepithel gemessen. Mit weitem Abstand folgte die Neuroretina, in der die Anreicherung noch geringfügig über der skleralen lag. Neben einer losen Abhängigkeit der Konzentration von Dosis und Dauer der Behandlung, fiel vor allem der noch messbare Chloroquinspiegel eines Patienten

auf, dessen letzte Resochineinnahme bereits 16 (!) Jahre zurücklag.

4.3.2. Interferenzhypothese

Bei genügend hohen Gewebsspiegeln von Chloroquin soll eine Störung des normalen Pigmentepithelmetabolismus auftreten, was im Sinne eines *circulus vitiosus* wiederum den Abtransport von Chloroquin erschweren und extreme Retentionszeiten erklären würde (47).

4.3.3. Bedeutung des uvealen Depots

Die hohe Melaninaffinität gilt heute als einer der wesentlichen pathogenetischen Faktoren der Chloroquinretinopathie (16), obwohl die erhöhte Resochinempfindlichkeit von Albinoratten gegenüber normalpigmentierten Tieren eher für eine Schutzfunktion des Melanin zu sprechen scheint.

Die Abschirmung sensibler Zellen durch Einfangen freier Radikale zählt zu den wichtigsten biologischen Funktionen des uvealen Melanins. Unter dem Einfluß hoher Konzentrationen und langer Verweildauer von Chloroquin kommt es schließlich zur Überforderung dieses Mechanismus. Es folgt eine Schädigung intrazellulärer Enzyme, insbesondere der alkalischen Phosphatasen, wodurch der Transport von Natrium, Kalium, Aminosäuren und Wasser durch die Gefäßmembran behindert wird (28).

4.3.4. Tierexperimentell nachgewiesener Pathomechanismus

Veränderungen des Pigmentepithels führen zum Verlust der Zytoplasmaausläufer, die mit distalen Rezeptoranteilen in engem Kontakt stehen. Dadurch wird ein Austausch des Sehpigments mit den äußeren Zapfen- und Stäbchensegmenten unmöglich.

Parallel zur Alteration des Pigmentepithels verändert sich damit die Funktion der Fotorezeptoren. Was die Enzymreduktion (insbesondere der Milchsäuredehydrogenase in den Ellipsoiden) betrifft, so scheint diese in erster Linie Folge einer Anpassung an verminderte funktionelle Leistungsanforderungen zu sein und nicht auf einer toxischen Chloroquinwirkung zu beruhen.

Ist der *circulus vitiosus* einmal angelaufen, soll der Schaden auch nach Absetzen von Chloroquin nicht mehr reversibel sein, sondern unweigerlich bis zur Atrophie der betroffenen Anteile des Sehepithels fortschreiten (37).

Chloroquin selbst ist offenbar nicht in der Lage, die Pigmentepithelschranke zu überwinden. Die induzierte Retinopathie durch Störung der gerichteten Permeabilität unterstreicht damit die vitale Stoffwechselbedeutung des Pigmentepithels für die Funktion und Integrität der Fotorezeptoren.

4.3.5. Vermuteter Schädigungsmechanismus beim Menschen

Die Pathophysiologie der CRP beim Menschen ist noch Gegenstand der Diskussion. Wahrscheinlich bewirkt Chloroquin eine primäre Störung der Proteinsynthese in Form einer Hemmung von Enzymaktivitäten der Melanozyten (28). Nach obigem Muster erklärt sich daraus eine Beeinträchtigung des Vitamin A-Rhodopsin-Zyklus zwischen Fotorezeptoren und Pigmentepithel bis zum vollständigen Zusammenbruch der gerichteten Permeabilität. Aufgrund der langen Verweildauer von Chloroquin im Organismus konnte auch klinisch ein dem Tierversuch entsprechendes Fortschreiten der Netzhautschädigung beobachtet werden.

4.4. Andere Medikamente, die zu vergleichbaren retinalen Nebenwirkungen führen

Die folgenden Pharmaka zeichnen sich durch einen chloroquinanalogen Pathomechanismus aus. Auch sie schädigen die Netzhaut vom Pigmentepithel her und münden letztlich in das uniforme Bild einer Pigmentdegeneration. Trotz großzügiger Anwendung wurden Retinopathien so selten beobachtet, daß ein ophthalmologisches Screening nicht vertretbar erscheint (29):

Phenothiazine:	Neuroleptika Antihistaminika Antiparkinsonmittel
Vincristin/Vinblastin:	Zytostatika
Tridion:	Antiepileptika
Digitoxin:	Herzglykoside

Phenothiazine, Gold und Butazolidin können außerdem durch Vormedikation zur CRP disponieren oder bei manifester Erkrankung aggravierend wirken (7, 51).

5. UNTERSUCHUNGSMETHODE: ELEKTROOKULOGRAPHIE (EOG)

5.1. Grundlagen

5.1.1. Prinzip

Das Vorhandensein einer Potentialdifferenz zwischen Vorder- und Rückseite des Auges wurde schon 1849 durch DU BOIS-REYMOND bewiesen. Aber erst 1962 nutzte ARDEN (3) die bekannte Methode zur Registrierung der Augenbewegungen (Nystagmographie), um das Corneo-Fundus-Potential (CFP) indirekt zu messen. Diese nicht invasive Methode eröffnete ein breites Spektrum klinischer Anwendungen.

Bei Schädigung/Zerstörung des Pigmentepithels, das als Grenzfläche zwischen Chorioidea und Retina maßgeblichen Anteil an der Aufrechterhaltung des Ionenkonzentrationsgefälles hat, ist dementsprechend mit Absinken oder Umkehrung des CFP zu rechnen (24).

läßt auch die Bezeichnung Ruhepotential eher gegenteiliges vermuten, so handelt es sich beim CFP in Wirklichkeit um ein ständig variierendes Potential, dessen Zeitabhängigkeit sich durch systematischen Beleuchtungswechsel noch verstärken läßt (32).

Hell- und dunkelinduzierte Spannungsänderungen unterscheiden sich deutlich von spontanrhythmischen Schwingungen. Während das Dunkeltal einem Alles-oder-Nichts-Gesetz gehorcht, zeigt der Lichtgipfel eine Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Vorbelichtung.

Dunkeladaptation:

Das CFP fällt in Form einer gedämpften Schwingung ab, um nach 10 Minuten den ersten Tiefpunkt zu erreichen. Bei einer Periodendauer von 25 Minuten ist erst nach 90 Minuten ein stabiler Zustand zu erwarten.

Helladaptation:

Bei Wiederbeleuchtung der Augen erfolgt ein initialer Anstieg des Corneo-Fundus-Potentials, der nach 9 bis 12 Minuten maximal wird und danach im Sinne einer gedämpften Schwingung erneut abnimmt.

5.1.2. Ursprung des Corneo-Fundus-Potentials

ARDEN (3) interpretierte die gemessene Spannungsdifferenz als Funktion des Pigmentepithelmetabolismus. Dieses sogenannte Ruhepotential des Auges soll im wesentlichen durch Stoffwechselvorgänge an der Grenze zwischen Netz- und Aderhaut entstehen. Außerdem dürften sensorische Zellen wie auch extraretinale Komponenten (vor allem das DONNANSCHKE Potential zwischen Blut und Kammerwasser) ihren Beitrag leisten (52).

Ein Versuch elektrophysiologische Potentiale ihren anatomischen Ursprungsorten zuzuordnen vereinfacht die komplexen Mechanismen zwangsläufig. Andererseits wird gerade dadurch das Erkennen klinischer Zusammenhänge erleichtert. Im folgenden Schema werden daher EOG/LRG-Parameter den jeweils hauptverantwortlichen Strukturen gegenübergestellt, ohne daß ein Anspruch auf Vollständigkeit besteht.

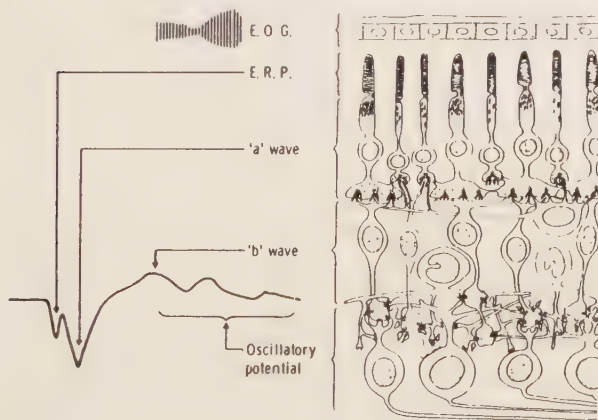


Abb. 3. Vermutete Ursprünge der EOG/ERG-Potentiale

Nach HENKES und DEUTMAN (23) wird der Ursprung des EOG-Ruhepotentials im Pigmentepithel am Übergang zur BRUCHSCHEN Membran angenommen, während der EOG-Lichtanstieg vermutlich dem Pigmentepithelabschnitt in unmittelbarer Nähe der äußeren Fotorezeptoranteile entspringt.

Die A-Welle des ERG soll demgegenüber im inneren Anteil der Fotorezeptoren, die B-Welle und das oszillatorische Potential in der Schicht der Horizontal- und Bipolarzellen entstehen. NIEMEYER (38) hingegen ordnete die C-

Welle dem Pigmentepithel zu.

5.1.3. Berührungspunkt zwischen EOG und ERG

Bei Registrierung eines DC-ERG (direct coupled recording technique) an Affen in Allgemeinnarkose fiel ein dem "on-peak" des EOG ähnlicher Effekt auf, dessen Identität mit der einige Sekunden dauernden C-Welle des ERG TÄUMER (56) am Menschen experimentell bestätigen konnte. Bis dahin galt der "on-peak" als Blendungsartefakt!

Exkurs: Unstimmigkeiten

Die beispielsweise bei akuter Chloroquinintoxikation auftretende Diskrepanz eines sich bereits erholenden EOG-Lichtanstiegs bei gleichzeitig fallenden ERG-Komponenten ist mit obigem Modell nicht befriedigend erklärbar. Denn der Ursprung sowohl der ERG-A-Wellen, wie des EOG-Lichtanstiegs, wird in voneinander abhängigen Strukturen vermutet: Fotorezeptoren und Pigmentepithel. So soll die A-Welle den Zustand der Fotorezeptoren widerspiegeln, deren Funktion aber unabdingbare Voraussetzung des EOG-Lichtanstiegs ist.

Der umgekehrte Fall tritt bei Verschuß der Zentralarterie ein: Während der EOG-Lichtanstieg häufig betroffen ist, bleibt die Höhe der A-Welle entweder gleich oder tendiert eher zu größeren Amplituden bei gleichzeitig schwerer Affektion der B-Welle.

5.1.4. Biochemischer Entstehungsmechanismus

Im Anschluß an einen Lichtreiz, was einem Ausbleichen der Fotopigmente gleichkommt, werden die entstandenen Radikale zum Pigmentepithel transportiert und vergrößern dort die negative Ladung des hinteren Pols. Zur Synthese neuen Fotopigments (Dunkelreiz) können die notwendigen Komponenten wieder aus dem Pigmentepithel abgezogen werden. Folge davon ist ein plötzliches Absinken der Ionenkonzentration, die sich als Potentialabfall darstellt. Beim aktiven Fotopigment dagegen, wie es in den Rezeptoren vorliegt, soll es sich um einen elektrisch neutralen Proteinkomplex handeln, der dementsprechend ohne Effekt auf das Potential ist (57).

Die notwendige Triggerung des Feedbackmechanismus erfolgt durch Fragmentation oder Rekombination des Fotopigments: Die Akkumulation negativer Ionen am hinteren

Pol nach Lichtstimulation aktiviert einen Prozeß zur Beseitigung derselben. Wie jedes optimierte System reagiert auch dieses zunächst überschießend mit nachfolgendem "rebound effect". Daraus ergibt sich das Bild einer gedämpften Schwingung.

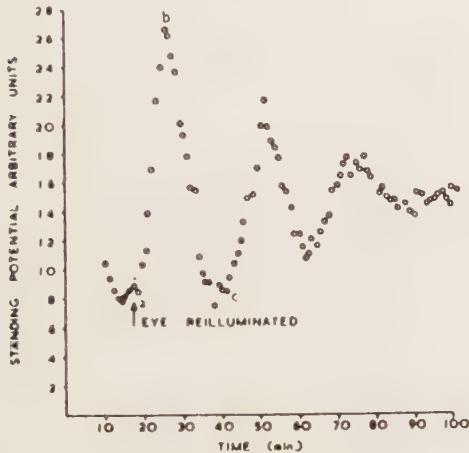


Abb. 4. Veränderung des Corneo-Fundus-Potentials nach Lichtstimulation

Bei genauen Messungen stört vor allem die lange Zeitkonstante dieses Prozesses. So dauert es mehr als eine Stunde, um den Effekt eines Lichtreizes vollständig zu neutralisieren. Werden also mehrere Stimuli in einem für das System kurzen Intervall appliziert, treten Überlagerungen der erzeugten Oszillationen auf (42). Als ideale Voraussetzung zur Messung der Antwort auf einen Licht-/Dunkelreiz wäre daher eine konstante Grundlinie anzustreben, was bei klinischer EOG-Anwendung aus Zeitgründen nur näherungsweise möglich ist.

5.1.5. Zeitlicher Verlauf des EOG

Bei sinusförmiger Stimulation weicht die Gestalt der Kurve unter Bildung eines spitzen Maximums und eines flachen Minimums vom Muster des Reizes ab. Das Antwortverhalten läßt auf eine potentialabhängige Dämpfung (höherer Widerstand bei niedrigem Potential) schließen und weist damit auf eine Nichtlinearität hin, wie sie bei biologischen Systemen die Regel ist.

Ein Versuch mit verschiedenen Stimulationsfrequenzen

zeigt zwei Maxima der EOG-Amplituden, was nahelegt, daß die Kurve aus der Überlagerung zweier unabhängiger Komponenten entsteht:

1. M0 = main oscillation, in erster Näherung eine gedämpfte Sinusschwingung mit einer Periode von 25 Minuten.
2. F0 = fast oscillation, eine Sinusschwingung mit einer Periode von 2,5 Minuten.

Für die Höhe des ARDEN-Quotienten maßgeblich, also von diagnostischer Bedeutung, ist lediglich die M0. Sie zeigt beim Überschreiten der Grenze von skotopischen zu photopischen Leuchtstärken eine PURKINJE-Shift: Die maximale Farbempfindlichkeit verlagert sich von 507 nm bei Nacht auf 560 nm unter Tagbedingungen.

Dieses Verhalten veranlaßte TÄUMER (57) anzunehmen, daß bei Anwendung photopischer Intensitäten die Zapfen hauptverantwortlich für die zur Oszillation führenden Prozesse zeichnen. Nur im Bereich skotopischer Intensitäten könnte die von ARDEN 1962 aufgestellte Theorie zutreffen, wonach die Farbempfindlichkeit der M0 mit dem Bleichungsprozeß des Rhodopsins in Zusammenhang steht.

5.2. Voraussetzungen, Zielgrößen

Neben einer 20minütigen konzentrierten Mitarbeit, sind folgende Voraussetzungen für ein verlässliches EOG zu erfüllen (61):

1. Patient älter als 5 Jahre.
2. Visus besser als 0,1.
3. Gesichtsfeld größer als 30 Grad.

Sind auf diese Weise allgemeine Störfaktoren weitgehend ausgeschaltet, wird ein normaler Lichstanstieg im EOG nur noch durch eine Anzahl auch diagnostisch relevanter Parameter limitiert (3, 57):

1. Funktionsfähige Zapfen/Stäbchen.
2. Intaktes Pigmentepithel.
3. Kontakt zwischen neuraler und Pigmentschicht.
4. Adäquate chorioidale Blutversorgung.

5.3. Ableittechnik

Zur Dunkeladaptation genügt ein fensterloser Raum, für die Hellanpassung wird eine Perimeterkugel homogen ausgeleuchtet.

Da sich am menschlichen Auge die invasive Ableitung am hinteren Pol verbietet, muß auf eine seit langem bekannte indirekte Methode (Elektronystagographie), die primär der Registrierung von Bulbusbewegungen diente, zurückgegriffen werden:

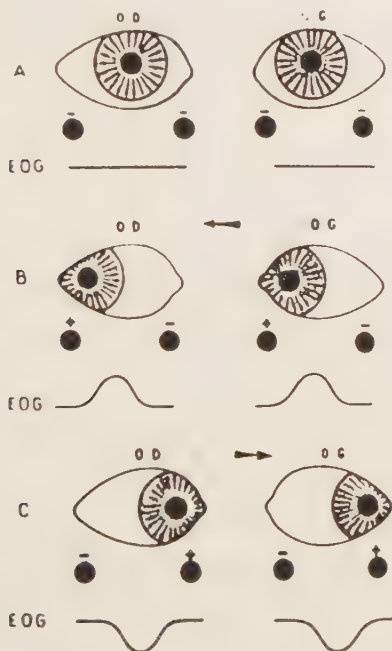


Abb. 5. Schema der EOG-Ausschläge als Funktion der Bulbusbewegungen bei indirekter Ableitung

Nach Auftragen von Kontaktgel wird im inneren wie im äußeren Augenwinkel je eine Silberelektrode mit Pflasterstreifen angebracht. Werden nun alternierende Augenbewegungen ausgeführt, so nähert sich einmal der positive vordere, anschließend der negative hintere Pol einer differentiellen Elektrode. Zur Kompensation von Polarisationsströmen, die Meßfehler verursachen können, wird

dieselbe Augenbewegung mehrmals wiederholt und der Unterschied zwischen der Potentialdifferenz vor und nach der Blickbewegung registriert. Ein nachgeschalteter Frequenzfilter (Frequenz mit der der Augenbewegung identisch), garantiert eine selektive Aufzeichnung der gewünschten Bulbusexkursionen.

Um gleich große Augenbewegungen im Dunkeln wie im Hel-
len zu gewährleisten, läßt man diese nicht spontan aus-
führen, sondern steuert sie über rote fixierlämpchen,
die abwechselnd aufleuchten.

Bis zu einem Winkel von 30 Grad ist das so gemessene
Corneo-Fundus-Potential dem Ausmaß der Augenbewegungen
annähernd linear proportional. Die absolute Höhe des Ru-
hepotentials beider Augen ist dabei häufig verschieden,
da Differenzen in der Befestigung der Elektroden unver-
meidlich sind (52).

5.4. Normalbefunde, Definition des ARDEN-Quotienten

Die Höhe der elektrischen Potentiale beläuft sich durch-
schnittlich auf 15-30 μV pro Winkelgrad der Augenbewe-
gung. Sie hängt in erster Linie vom Adaptationszustand,
der Lichtintensität und nicht zuletzt der Geschwindig-
keit der Augenbewegungen ab. Der Wert für die Potential-
grundlinie ist individuell verschieden. Im Durchschnitt
liegt er bei 580 μV , setzt man Bulbusexkursionen von 30
Grad voraus (52).

Die Kurven beider Augen verlaufen parallel, was bedeu-
tet, daß rechte und linke Minima/Maxima, unabhängig vom
Absolutwert, zur gleichen Zeit erreicht werden.

Einseitige Belichtung ändert das Ruhepotential nur am
betreffenden Auge.

Das Ausgangsniveau sinkt im Laufe des Lebens um etwa
240 μV ab. Mit zunehmendem Alter wird ein flacherer Dun-
keltrog erreicht. Der Hellgipfel läßt eine tendenziell
ähnliche, wenn auch prozentual geringere Reduktion er-
kennen.

Als statistisch am stabilsten aber, weil von Störfakto-
ren (Elektrodenlage, Hautwiderstand usw.) weitgehend
unabhängig, gilt das Verhältnis von maximaler zu minima-
ler Potentialdifferenz:

$$\begin{array}{l} \text{ARDEN-Quotient} = \frac{\text{Lichtgipfel}}{\text{Dunkeltrog}} \times 100 \% \end{array}$$

Die Bewertung der so ermittelten Befunde ist nach wie vor uneinheitlich. ARDEN selbst schlug folgende Einteilung vor (3):

über 200 %	normal
185 - 200 %	zweifelhaft
unter 185 %	pathologisch

In den 70er Jahren stuften andere Autoren (HENKES, VAN LIJN, GAISNER und DE HAAS) den Grenzwert von 185 % als zu hoch ein und reigten nachstehendes Bewertungsschema an (22):

über 225 %	normal
225 - 205 %	wahrscheinlich normal
205 - 165 %	grenzwertig
165 - 145 %	wahrscheinlich subnormal
unter 145 %	subnormal
100 %	fehlend

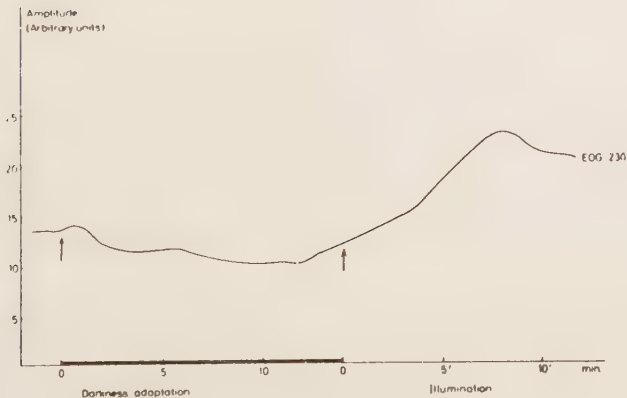


Abb. 6. EOG-Normalbefund

5.5. EOG-Variabilität

"Many electrophysiological studies revealed more about the properties of the apparatus used than of the functions of the nervous system." (zitiert nach 1)

In Anbetracht der enormen Variabilität der EOG-Ablei-

tungen gesunder Versuchspersonen, hat der Ausspruch von SIR FRANCIS WALSHF über damalige Standardisierungsprobleme kaum an Aktualität verloren. HENKES (23) forderte daher, daß jede elektrophysiologische Abteilung eigene Normwerte ermitteln müsse.

Grundsätzlich muß dabei zwischen intra- und interindividueller Variabilität unterschieden werden:

5.5.1. Interindividuelle Variabilität

Sie gibt die Schwankungsbreite der ARDEN-Quotienten gesunder Versuchspersonen wider und bestimmt die Größe des Normalbereichs. Vor allem bei Gruppenstudien, die AQ-Mittelwerte von Patienten- und Kontrollkollektiven gegenüberstellen, ist die interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen. EOG-Ableitungen ohne Vorbefund werden ebenfalls mit diesem Intervall verglichen.

Angaben über die Bereichsgrenzen differieren auch hier. Allen Untersuchungsergebnissen gemeinsam ist jedoch die enorme Spannweite der ARDEN-Quotienten nachweislich gesunder Probanden:

196 - 304	(32)
160 - 320	(61)
191 - 282	(3)

Erst durch Mittelung großer Fallzahlen, lassen sich krankheitstypische Veränderungen des AQ erkennen. Für den Einzelfall aber ist, gerade in therapeutisch wichtigen Frühstadien von Erkrankungen, kaum Entscheidungshilfe zu erwarten. Ein Vergleich des EOG mit einem interindividuell ermittelten Normalbereich wird deshalb immer mehr verlassen.

PERNICE (42) zeigte eine mögliche Alternative auf: Während seine Versuchsgruppe bei EOG-Auswertung nach ARDEN durch eine relative Standardabweichung von 40 % auffiel, konnte diese auf 13 % reduziert werden, indem jeder Lichtgipfel auf seine baseline bezogen wurde. Die Etablierung einer stabilen Grundlinie wäre aber, wie eingangs dargestellt, für klinische Zwecke zu zeitaufwendig.

5.5.2. Intraindividuelle Variabilität

Auch der AQ eines Individuums kann deutlichen Schwankungen unterworfen sein. Die dadurch bedingte Variabilität zeigt kein System, ihr Ausmaß ist deutlich geringer als das der Interindividuellen. Gerade deshalb wird sie zur Abschätzung retinaler Veränderungen mittels EOG-Serien genutzt. Therapeutische Konsequenzen lassen sich so aus dem Vergleich von aktuellem und Vorbefund ableiten.

Es empfiehlt sich damit bei Maßnahmen, deren Wirkung bzw. Nebenwirkung anhand des EOG überwacht werden soll, eine individuelle "Eichung" durch Ableitung eines Elektrokulogramms vor Therapiebeginn. Ist diese ideale Voraussetzung nicht erfüllbar, so können auch später angefertigte EOGs mit früheren, schon im Verlauf einer Therapie abgeleiteten, im Sinne der intraindividuellen Variabilität verglichen werden (61).

Bei einseitigen Prozessen mit schwer beurteilbarer Retina kann das EOG des zweiten Auges als Kontrolle dienen, weil die Kurven normalerweise deckungsgleich verlaufen (32). (Wegen systemischer Medikamentenwirkung entfällt diese Möglichkeit bei CRP-Vorsorgeuntersuchungen.)

Da VAN LITH (61) ein lineares Ansteigen der intraindividuellen Variabilität mit der Höhe des AQ nachweisen konnte, erscheint es sinnvoll als Streuungsmaß den Variationskoeffizienten (auf den Absolutwert bezogene Standardabweichung) heranzuziehen:

$$\begin{array}{ll} 10 \% & (62) \\ 5,7-9,9 \% & (32) \end{array}$$

Der EOG-Verlauf des einzelnen Patienten ist also erheblich geringeren physiologischen Schwankungen unterworfen, als die breite interindividuelle Streuung vermuten läßt. Eine Verlaufsbeurteilung durch EOG-Serien sollte daher einem schematischen Vergleich der ARDEN-Quotienten mit einem allgemeingültigen Normalbereich überlegen sein.

5.6. Einflußfaktoren

In der Frühzeit der klinischen EOG-Anwendung glaubte man mit dieser Methode einen sehr sensiblen Index für die Funktion des Pigmentepithels gefunden zu haben. Neben einer enormen Variabilität legten aber in der Folgezeit auch widersprüchliche Untersuchungsergebnisse multifaktorielle Einflüsse auf das EOG nahe (23). Zahllose vermutete Störfaktoren konnten bereits ausgetestet werden. Hier seien nur die wichtigsten genannt:

5.6.1. Lebensalter

Die Abhängigkeit des ARDEN-Quotienten vom Lebensalter war seit Einführung des EOG bekannt, konnte aber im Laufe der Zeit weiter differenziert werden. Von einer zunehmenden Verflachung der Kurven soll der Dunkeltrög stärker betroffen sein als der Lichtgipfel, was den abfallenden AQ erklärt (52).

Der maximale AQ (310) wird zwischen 30. und 40. Lebensjahr erreicht. Anschließend kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme auf mittlere Werte von 190 zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. Der Anstieg vor dem 30. Lebensjahr fällt weniger deutlich aus; Sowohl im zweiten wie im dritten Dezenium liegen die ARDEN-Quotienten in der Größenordnung von 250 (33).

5.6.2. Geschlecht

Die mittleren AQs von Männern (260) und Frauen (230) unterscheiden sich signifikant (33).

Kombinierte Betrachtung von Alter und Geschlecht verdeutlicht die Ausnahmestellung von Frauen über 50: Hier ist von einem mittleren AQ im Bereich von 200 auszugehen.

5.6.3. Genußmittel

Nikotin

Das Alkaloid ruft eine komplexe Reaktion des Organismus hervor, indem es zunächst stimulierend, später blockierend auf sympathische wie auf parasympathische Nervenfasern wirkt: Relativ zur erniedrigten baseline scheint der Dunkeltrog abgeflacht, wobei das Minimum 3 Minuten früher auftritt. Der auf die elfte Minute vorverlegte Lichtgipfel erreicht, bezogen auf die veränderte Grundlinie, größere Werte (55).

Insgesamt ergibt sich damit bei nur geringfügig veränderten Amplituden und gleichzeitig erniedrigter baseline ein erhöhter AQ.

Koffein

Als zentralnervös stimulierender Stoff ruft Koffein qualitativ gleiche Effekte im EOG hervor: Die erniedrigte Grundlinie, ein extrem flacher Dunkeltrog und ein früher, hoher Lichtgipfel äußern sich ebenfalls durch einen Anstieg des AQ (55).

Die beobachteten EOG-Phänomene nach Genuß von Kaffee oder Zigaretten sollen in engem Zusammenhang mit der begrenzten Wirkungsdauer dieser Stoffe stehen. Das reduzierte Potential in der ersten Hälfte des Tests ruft einen abgeflachten Dunkeltrog hervor, der bei regulärem Lichtgipfel einen falsch hohen AQ vortäuschen kann.

5.6.4. Medikamente

Acetazolamid (Diamox)

Das Diuretikum mit maximaler Wirkung nach 2-3 Stunden induziert eine metabolische Acidose: Aber bereits 1 Minute nach intravenöser Injektion von 500 mg Diamox fällt das EOG auf 55 % des Ausgangswertes. Die bekannte Hemmung der Carboanhydrase, die im Pigmentepithel hochkonzentriert vorliegt, hat offenbar eine Störung des Ionengleichgewichts zur Folge (26).

Der Lichtgipfel fällt um 40 %, das Dunkeltal um 55 % ab, so daß am Ende der AQ nahezu unverändert bleibt.

Xanthinolnicotinat (Complamin)

Die klinisch zur Durchblutungsförderung benutzte Substanz senkt Blutviskosität, Cholesterin- und Triglyceridspiegel bei gleichzeitiger Dilatation der Kapillaren. Die intraokulare Zirkulation wird demgegenüber deutlich vermindert, obwohl eine Beeinflussung des Augeninnendrucks ausgeschlossen werden kann.

Absinken des Lichtgipfels um 56 % bei gleichbleibendem Dunkeltal drückt sich in einer deutlichen Verminderung des AQ aus (26).

Dihydroergotamin (Hydergin)

Der kardial sympatholytisch wirksame Vasodilatator ruft eine Minderdurchblutung okulärer Strukturen hervor: Der mittlere Abfall des Lichtgipfels um 25 % hat bei konstantem Dunkeltrog keine signifikante Wirkung auf den AQ (26).

Klinisch bedeutungslos ist der Einfluß weiterer Stoffe auf das EOG, deren vitale Indikationsgebiete eine gleichzeitige elektrophysiologische Untersuchung praktisch ausschließen. Sie seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt: So steigt der AQ nach Injektion von Adrenalin, während Sauerstoffgabe die umgekehrte Reaktion bewirkt. Intravenöse Verabreichung 30 %iger Glukose führt, außer bei diabetischer Retinopathie, zur Vergrößerung des AQ (26).

5.6.5. Erkrankungen

Auch eine im EOG mögliche Überlagerung verschiedener

Krankheitsbilder muß erwogen werden. Dabei bereiten Netzhautaffektionen, die selbst zu extremen EOG-Veränderungen bis zur Auslöschung führen (erbliche Pigmentdegenerationen, vitelliforme Makuladegeneration, Zentralarterienverschuß), differentialdiagnostisch keine Schwierigkeiten, da sie klinisch ohnehin im Vordergrund stehen. Schwieriger ist der Einfluß von Begleiterkrankungen abzuschätzen, die selbst nur diskrete Veränderungen der ARDEN-Quotienten bewirken:

Uveitis, rheumatische Erkrankungen

Das Gegenstück zur hereditären Pigmentdegeneration (mit normaler Grundlinie und stark reduziertem AQ) wird nicht nur bei Uveitis posterior, sondern auch bei reiner Iridozyklitis beobachtet. Die entzündlichen Veränderungen bei Iritis bedingen eine Akkumulation von Proteinen und anderen negativen Ionen in der Vorderkammer, was zur Kompensation eines Teils der negativen Retinaladung führt (41). Konsequenter Weise sinkt nur die EOG-Grundlinie ab, deren Ursprung in der Uvea lokalisiert wird, während ein normaler Lichtanstieg die Nichtbeteiligung der Retina andeutet.

Breitet sich das entzündliche Geschehen im Zuge einer Chorioiditis auf den hinteren Pol aus, so kann es aufgrund metabolischer Störungen zusätzlich zum Verschwinden des Lichtgipfels kommen. In jedem Fall normalisiert sich das EOG nach Abklingen der Entzündungszeichen.

Der häufig auch ohne Chloroquintherapie verminderte AQ bei Rheumatikern (34) könnte also im Sinne einer klinisch nicht faßbaren, chronischen Chorioiditis gedeutet werden. Damit wäre schon die Grunderkrankung differentialdiagnostisch gegenüber einem Resochinschaden abzugrenzen.

Glaukom

Sowohl Kompression des Bulbus wie auch mäßige intraokulare Druckerhöhungen (Offenwinkelglaukom) haben aufgrund von Zirkulationsstörungen ein Absinken des AQ zur Folge (26).

Operationen

Auch nach CE, ELLIOT- oder SCHLIE-OP abgeleitete EOGs können zu Fehlinterpretationen führen: Am fünften postoperativen Tag tritt eine signifikante AQ-Reduktion auf, deren Rückbildung erst 2 Wochen später einsetzt. Der Autor postuliert eine verzögerte Störung der uvealen Blutversorgung (2).

Exophthalmus, Myopie

Nur bei einseitigem Exophthalmus ist die EOG-Grundlinie der prominenteren Seite herabgesetzt (ungleiche Ladungsverteilung). Demgegenüber steigt die baseline mit der axialen Bulbuslänge myoper Augen (größere Exkursion bei gleichem Blickwinkel). Beides soll nach ALEXANDRITIS (2) keinen Einfluß auf den AQ nehmen.

Im Widerspruch dazu beruft sich THALER (59) auf einen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen Dioptrienzahl und Reduktion des Lichtgipfels bei unilateraler Myopie. Die teilweise extreme Kurzsichtigkeit seiner Patienten (-17 dpt) ist dabei zu berücksichtigen (Degenerationen).

Oculus unicus

Ein sog. inverses EOG (10 % der Amplitude der gesunden Seite), das über einem enukleierten Auge abgeleitet werden kann, deutet die gegenseitige Beeinflussung beider Augen an (2).

5.7. EOG-Veränderungen durch Chloroquin

KELSEY (32), selbst an der Entwicklung der Elektrookulographie beteiligt, lehnte noch 1967 das EOG als Indikator für pathologische Netzhautveränderungen ab. Er befürchtete dabei auf nicht abschätzbare physiologische Schwankungen, die eine negative EOG-tendenz bis zur klinisch evidenten Retinopathie verschleiern würden.

EOG-Befund als diagnostisches Kriterium bei Chloroquinretinopathie

Neueren Untersuchungen zufolge soll der ARDEN-Quotient in den ersten Monaten einer Chloroquintherapie auf supranormale Werte zwischen 250 und 350 % ansteigen (20). Diese Phase kann der in 3-4monatigen Intervallen üblichen Kontrolle entgehen. Ihre Bedeutung ist noch ungeklärt.

Anschließend kann (!) der AQ in den subnormalen Bereich (unter 185) absinken, ein Verhalten, das KOLB (34) als frühestes Zeichen retinaler Chloroquinschädigung interpretierte.

Die diagnostische Relevanz veränderter EOG-Befunde ist jedoch nach wie vor umstritten. So soll nach VAN LITH (61) einem Viertel aller subnormalen EOGs keine patholo-

gische Bedeutung zukommen. (Der Autor geht dabei von der Voraussetzung aus, daß im ersten Jahr der Chloroquintherapie keine Retinaschäden zu erwarten seien und wertet eine AQ-Reduktion in diesem Zeitraum als falsch positiv.) Lediglich der Anteil pathologischer EOGs lag in der Gruppe langzeittherapierter Patienten (>1 Jahr) 10 % höher als im Kontrollkollektiv.

Aufschlußreicher erscheint die Korrelation elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse mit den Stadien der CRP: Bei ophthalmoskopischem Normalbefund zeigten nur 9 % ein pathologisches EOG, während 36 % der Patienten mit perifovealer Pigmentierung (CRP-Verdacht) durch erniedrigten AQ auffielen. Ab Depigmentierung der Makula (gesicherte CRP) lag die Treffsicherheit des EOG bei 78 % (1). Die zunehmende Häufigkeit subnormaler Befunde mit fortschreitender CRP konnte von weiteren Autoren bestätigt werden (13, 40, 52, 62). Der Chloroquineffekt trat um so deutlicher hervor, je homogener die untersuchte Gruppe nach Alter, Geschlecht und Erkrankung zusammengesetzt war.

KOLB (34) versuchte sogar einen quantitativen Zusammenhang der AQ-Reduktion mit dem Stadium der CRP herzustellen: mittlerer AQ bei fehlender (193), früher (171) und eindeutiger Chloroquinretinopathie (159). Statistisch allerdings erwies sich diese Abhängigkeit als ebenso wenig signifikant, wie eine vermutete Korrelation zwischen EOG-Befund und Chloroquin-Totaldosis.

Differenzierte Hinweise auf die Alteration der EOG-Kurven unter Chloroquineinfluß sind dem Vergleich eines gemittelten EOG-Verlaufs von 32 bis zu 6 Jahre therapierten Patienten mit einer Normalkurve zu entnehmen (54). Nach Festlegung des Minimums auf 100 % zeichnen sich gegenüber dem durchschnittlichen EOG der Kontrollgruppe folgende Veränderungen ab:

1. Absinken der Grundlinie von 150 auf 135 %.
2. Verbreiterung und Abflachung des Dunkeltrogs.
3. Dadurch verzögerter Lichtanstieg mit um eine Minute verspätetem Maximum.
4. Reduktion des Lichtgipfels von 190 auf 160 %.

EOG-Entwicklung nach Therapieende

Einigkeit besteht darüber, daß dem Absetzen von Chloroquin in der Regel ein Ansteigen des AQ folgt (61). In seltenen Fällen geht ein kurzfristiger Abfall voraus (1), oder einer sofortigen EOG-Erholung folgt eine erneute Verminderung der ARDEN-Quotienten bei gleichzeitigem Wiederaufflammen der Kollagenenerkrankung (34).

Nach KOLB (34) verläuft die Rückbildung linear, wobei mit dem Erreichen normaler Werte innerhalb von 9 Mona-

ten zu rechnen ist. Das EOG erholt sich damit schneller als objektive Veränderungen. Ein verzögertes Ansteigen der AQs soll auf fortschreitende Schädigung der Netzhaut hindeuten (1). Auch irreversible Makulaveränderungen schließen eine EOG-Verbesserung nicht aus, wie durch Einzelfälle klassischer Chloroquinretinopathie (bull's eye) trotz unauffälligen EOG-Befunds belegt wird (16, 54).

Festzustehen scheint bis heute nur, daß die Potentiale bei klinisch manifester Retinopathie deutlich erniedrigt sind (unter 140). Nach Therapieende, bei gleichzeitigem Fortschreiten der Netzhautveränderungen, gilt dieser Zusammenhang nicht mehr uneingeschränkt (61). Der Zeitpunkt einer wünschenswerten diagnostischen Eindeutigkeit kann demzufolge trotz möglicher subjektiver Symptombefreiheit nicht abgewartet werden, da die Intoxikation nach Absetzen der Chloroquinmedikation für mindestens 1 Jahr fortschreitet und das Risiko irreversibler Schäden unvertretbar hoch wird.

5.8. Alternative Früherkennungsmethoden der Chloroquinretinopathie (CRP)

Bei fortgeschrittener CRP liefern verschiedenste Untersuchungsverfahren pathologische Ergebnisse, so daß die Diagnosesicherung in der Regel keine Schwierigkeiten bereitet. Problematischer ist die Auswahl der Methode beim Versuch, noch reversible Veränderungen einer CRP zuzuordnen, weil Normabweichungen in diesem Stadium meist geringfügig und uncharakteristisch erscheinen und von physiologischer Variabilität nur schwer zu unterscheiden sind. Die Bevorzugung einzelner Verfahren gründet sich auf den empirischen Nachweis höherer Empfindlichkeit bei einfacher klinischer Handhabung, wie sie für ein Routine-Screening zu fordern ist. Im folgenden soll auf die unterschiedlichen Vorschläge einzelner Autoren kurz eingegangen werden.

5.8.1. Statisch-quantitative Perimetrie (OCTOPUS)

Da die CRP nach allgemeinem Konsens mit perifovealem Sensibilitätsverlust beginnt (61), scheint sich die statische Perimetrie mit rotem Testlicht, wie sie bereits 1966 von CARR (11) vorgeschlagen wurde, als beste diagnostische Möglichkeit anzubieten. Sinkende Dichte oder Funktionsverlust einzelner Rezeptoren sollten sich über eine Änderung der Konvergenzverhältnisse als Erhöhung der Retinaschwellen objektivieren lassen (35).

Bei diesem hochsensiblen Test auf CRP konnten bereits

nach Chloroquindosen von insgesamt 100 g obligat (!) abnormale Schwellen nachgewiesen werden (11).

5.8.2. Elektroretinogramm (ERG)

Als initiales Zeichen einer Chloroquinretinopathie gilt eine Vertiefung der A-Welle (59), die reversibel ist (54) und mit Dauer der Chloroquinmedikation zunimmt (7). Sie soll frühestens nach 200 g (im Mittel erst nach 343 g) Gesamtdosis auftreten (54). Allmählich folgt eine Verkleinerung der X- und B-Welle, wobei die skotopischen stärker als die photopischen Komponenten beeinflußt werden (7, 54). Ein Jahr nach Absetzen von Chloroquin normalisieren sich die Potentiale in der Regel wieder (7, 59). Finalstadien der CRP imponieren dagegen durch praktisch ausgelöschtes ERG mit fehlender A- und extrem erniedrigter B-Welle (34).

Spezielle ERG-Varianten

Nicht zuletzt aufgrund der anfänglich lokalisierten Affektion der Retina bei CRP sieht HENKLS (23) im Standard-ERG einen unbefriedigenden Frühtest. Im direkten Vergleich konnte die höhere Empfindlichkeit des F-ERG (foveales ERG) belegt werden.

Einen weiteren Vorschlag steuerte SVLRAK (54) bei: Die Sensibilität der klassischen Elektroretinographie, die nur in einer schmalen Zone der Photostimulationsintensität arbeitet und somit nur einen kleinen Abschnitt der retinalen Funktion kennzeichnet, wurde durch Bestimmung der Intensitäts-Reaktions-Kurven (IR-ERG) verbessert. Das Absinken der IR-Kurven soll Ausdruck der Tatsache sein, daß die retinalen Potentiale durch eine geringere Anzahl funktionstüchtiger Rezeptoren bzw. Neuralelemente produziert werden. Bei regelmäßigen Kontrollen könnten sie sogar als quantitatives Kriterium für den Schweregrad einer Netzhautveränderung fungieren. Allein die Ergebnisse (erste Veränderungen nach 195 g, deutliche Potentialreduktion nach 355 g Gesamtdosis) rechtfertigen die Bevorzugung dieser Methode nicht.

5.8.5. Farbsinn

Wurden angeborene Störungen oder durch Absorption brechender Medien hervorgerufene Veränderungen des Farbhsehens vor Beginn der Resochintherapie ausgeschlossen, soll diese hochdifferenzierte Leistung ein früher Indikator für CRP-bedingte Veränderungen sein (61).

Der Autor räumt allerdings ein, daß medikamentöse Farbsinnstörungen stets mit Visusminderung und Gesichtsfelddefekten verbunden seien, was seine erste Aussage wie-

der relativiert. Auch HENKIND (24) beschrieb ein gleichzeitiges Auftreten von chromatischen Aberrationen und anderen Funktionsdefekten, während FRANCOIS (16) durch Chloroquin induzierte Veränderungen des Farbsinns erst bei einem Visus unter 0,7 nachweisen konnte.

Auch für medikamentöse Schäden gilt KOELLNERS Regel: Ein Retinadefekt äußert sich in Tritanausfällen, während eine Affektion der Sehnerven an Rot-Grün-Störungen zu erkennen ist.

Farbtafeln

Als im obigen Sinn ideale Kombination sind grüne oder blau-grüne Figuren auf grauem Untergrund zu bewerten. Daher eignen sich spezielle STILLING- und HRR-Tafeln besser als der gebräuchliche Test nach ISCHIHARA zur Diagnostik der CRP. Die Vexierzahlen werden von Deuteran- und Protanpatienten problemlos gelesen, von CRP-Kandidaten dagegen nicht erkannt.

FARNSWORTH Panel-D-15

Mit diesem Test lassen sich die charakteristischen Verwechslungen auf der Tritanachse graphisch darstellen.

NAGELSCHE Anomaloskop

Bei CRP fällt eine Verschiebung der RAYLEIGH-Gleichung von Mittelwerten um 40 in den Bereich von 50 auf. Diese Pseudoprotanomalie ist vermutlich Ursache der seltenen Verwechslungen auf der vertikalen Rot-Grün-Achse im Panel-D-15-Test.

5.8.4. Fluoreszenzangiogramm (FLA)

Fluoreszenzangiographisch zeigt die Makula und ihre Umgebung bei Chloroquinretinopathie ein ungewöhnliches Aufleuchten. Die FLA-Veränderungen sollen etwa gleichzeitig mit den ophthalmoskopisch sichtbaren auftreten, aber größere diagnostische Sicherheit bieten (7).

5.8.5. Exotische Methoden

Nachstehenden Verfahren blieb trotz einfacher Durchführbarkeit und geringen apparativen Aufwands der klinische Einsatz im CRP-Screening versagt. Mangels ausreichender Erfahrungen ist die frühdiagnostische Relevanz dieser Methoden kaum zu beurteilen.

"Fotostreß"-test

Zu den bekannten Nebenwirkungen hochdosierter Antimalariamittel zählen Schwierigkeiten bei der Fixierung heller Lichtquellen. Der "Fotostreß"-test soll dieses Faktum quantifizieren, indem die Zeit bis zur Wiedererlangung des vor der Blendung ermittelten Visus gemessen wird. Für Chloroquinpatienten konnte eine auffallende Verlängerung dieser Rückbildungszeit nachgewiesen werden. Es soll sogar ein loser Zusammenhang mit der Totaldosis bestehen (11).

Nachbilddauer

Die Wahrnehmung einer Blitzlicht-Windmühlenfigur (im Alter physiologischerweise verlängert) soll oberhalb einer Chloroquingesamtdosis von 200 g verkürzt sein (8).

Lesegeschwindigkeit

Kleine, auch nur relative Zentral- und Parazentralskotome verändern den Ablauf des Lesens charakteristisch. Um von der individuell variierenden Lesegeschwindigkeit unabhängig zu werden, schließt sich ein zweiter Test nach Vorsetzen eines dunklen Glases an, der außerdem die Empfindlichkeit erhöht. Aus dem Verhältniswert beider Zeiten kann auf eine Verlangsamung der Lesegeschwindigkeit bei Resochinpatienten (wie Diabetikern) geschlossen werden (8).

5.9. Kurze Begründung der Methodenwahl

Der Beginn einer Chloroquinretinopathie mit perifovealem Sensibilitätsverlust kann heute als gesichert vorausgesetzt werden (61). Allein diese anatomische Besonderheit schließt das rechtzeitige Erkennen erster Veränderungen anhand der Visusverschlechterung (Fovea) oder einer gestörten Dunkeladaptation (Peripherie) nahezu aus. Entsprechendes kann für Farbsinnstörungen angenommen werden, die erst bei nachlassender Sehschärfe auftreten sollen. Zudem wird ihre diagnostische Relevanz durch die Tatsache beschränkt, daß eine Tritanopie jenseits des 60. Lebensjahres relativ häufig vorkommt.

Die pathognomonische perifoveale Depigmentierung ist, unabhängig von der Art des Nachweisverfahrens (Ophthalmoskopie oder FLA), als sichtbare morphologische Veränderung ebenfalls den Spätzeichen zuzuordnen.

Auch die Sonderstellung der statischen Perimetrie bei Dunkeladaptation, als angeblich empfindlichster Methode

(8, 9), wird zusehends angezweifelt, da bereits relative Skotome Ausdruck eines manifesten Retinaschadens sind. Eine definitive Bevorzugung gegenüber elektro-physiologischen Methoden erscheint nicht mehr gerechtfertigt (61).

Lediglich der Verlust des Fovealreflexes kann als direktes Frühsymptom der CRP gelten, stellt aber aufgrund der geringen Spezifität kein geeignetes Kriterium für den Abbruch einer Chloroquintherapie dar.

Schwieriger ist die Aussagekraft elektrodiagnostischer Verfahren abzuschätzen, weil der Entstehungsort einzelner Potentiale bis heute nicht mit letzter Sicherheit geklärt ist. Die Favorisierung verschiedener Methoden gründet sich meist auf empirische Daten aus dem direkten Vergleich. So geht nach heutiger Auffassung eine EOG-Veränderung der ERG-Affektion voraus: Von allen Chloroquinpatienten mit reduziertem AQ wiesen nur 16 % ein erniedrigtes skotopisches und 19 % ein beeinträchtigtes photopisches ERG auf (61). Die in der Literatur beschriebenen Fälle von gestörtem ERG bei normalem EOG werden dagegen einer schnelleren Erholungsfähigkeit des EOG nach Absetzen des Medikaments zugeschrieben. Auch theoretische Überlegungen weisen auf eine Präferenz des EOG hin: Im Pigmentepithel, einem der vermuteten Ursprungsorte des EOG, wird auch der Chloroquinschaden zuerst sichtbar (8, 37). Generell sollen Erkrankungen, die vorwiegend die äußeren Netzhautschichten und das Pigmentepithel schädigen, vergleichsweise stärkere Auswirkungen auf den EOG-Verlauf hervorrufen (52). Nicht zu unterschätzender Vorteil der Elektrookulographie beim CRP-Screening ist auch die für den Patienten wenig belastende Durchführung.

Bis zum heutigen Tage gestaltet keines der erwähnten Diagnostikverfahren eine sichere, aber rechtzeitige Aussage über die Notwendigkeit eines sofortigen Therapieabbruchs. Auch unter Berücksichtigung der Möglichkeit des verzögerten Auftretens der CRP wäre daher ein Verfahren zu fordern, das eine Abschätzung des Risikos (Akkumulation von Chloroquin im Pigmentepithel) noch vor der eigentlichen Schädigung erlaubt. Am nächsten kommt dieser Idealvorstellung wohl das EOG: Absinken der ARDEN-Quotienten unter Resochineinnahme und Erholung im Verlauf von Therapiepausen weisen auf reversible, funktionelle Störungen des Pigmentepithelmetabolismus hin. Unter der Annahme, daß die aktuelle Intoxikation der Retina der lokalen Chloroquinkonzentration parallel läuft, könnte das EOG Rückschlüsse auf die Größe des uvealen Medikamentendepots zulassen. Bei engmaschigen Kontrolluntersuchungen wäre die Akkumulation, erkennbar an einem Verfall der AQs, über Dosisanpassung und Therapiepausen zu begrenzen. Das Risiko einer Chloroquinretinopathie sollte sich dadurch erheblich reduzieren lassen.

6. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

6.1. Patientengut, Auswahlkriterien

Zwischen Januar 1983 und Dezember 1984 unterzogen sich 118 Kollagenosepatienten der Medizinischen Poliklinik (Rheumaambulanz) und der Dermatologischen Klinik der LMU einer Basistherapie mit Chloroquinderivaten. Das Krankheitsspektrum umfaßte, neben den beiden Hauptdiagnosen progredient chronische Polyarthritidis (pcP) und lupus erythematoses chronicus discoides (LE), auch seltenere Bindegewebserkrankungen wie mixed connective tissue disease (MCTD) und ungeklärte Fälle.

Initial wurden alle Patienten mit der für diese Indikationsgruppe üblichen Tagesdosis von 250 mg Chloroquindiphosphat (Resochin) behandelt. In Einzelfällen zwang der zunehmende AQ-Verfall zu Therapiepausen mit anschließender Dosisreduktion oder zum vollständigen Abbruch der Medikation. Auch ein Umsetzen auf Hydroxychloroquin (Quensyl) wurde versucht.

Wegen des Risikos schwerwiegender Folgen einer Chloroquinretinopathie, wurden alle Patienten ophthalmologisch überwacht. Insbesondere die Elektrookulographie (EOG) sollte das Erkennen frühester Veränderungen ermöglichen. Um die Sensibilität dieses Nachweisverfahrens weiter zu erhöhen und den Einfluß bereits bestehender Augenerkrankungen auszuschließen, wurde eine Routineuntersuchung mit zusätzlicher EOG-Ableitung (AQ-Ausgangswerte) bereits vor Therapiebeginn angeregt.

Leider erfüllten nicht alle Patienten diese ideale Voraussetzung: Einige standen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schon Monate unter Chloroquineinfluß, bei anderen war eine Interferenz mit früheren Behandlungszyklen nicht auszuschließen. Auch die angestrebte Verlaufskontrolle war nicht in jedem Fall möglich.

Häufiger überforderte die 20minütige, konzentrierte Mitarbeit, wie sie zur Durchführung der Elektrookulographie unerlässlich ist, die Patienten. Der daraus resultierende, unruhige EOG-Verlauf verhinderte eine automatisierte CEMIDA-Auswertung.

Schließlich wurden zur Prüfung unterschiedlicher Fragestellungen 3 Kollektive gebildet:

Gruppe I

Sie umfaßte 61 Patienten, deren ARDEN-Quotienten schon vor Beginn der Chloroquinbehandlung bestimmt wurden

(individuelle Eichung). Die Auswertung des EOG-Verlaufs mußte dabei nach allen Verfahren (CEMIDA, ON LINE, KLASSICII) möglich sein.

Die AQs dieses Kollektivs wurden auf Normalverteilung geprüft, um den methodenspezifischen Normbereich für Rheumatiker abzuschätzen. Darüber hinaus gaben t- und WILCOXON-Tests Aufschluß über systematische Differenzen der nach unterschiedlichen Auswertungsverfahren errechneten ARDEN-Quotienten.

Gruppe II

Um frühe Auswirkungen der Chloroquinmedikation auf das EOG zu erfassen, konnten 31 Patienten unmittelbar vor und nach dreimonatiger Therapie elektrophysiologisch untersucht werden.

Gruppe III

Für das Auftreten einer Chloroquinretinopathie soll jedoch der langsame Kummulationseffekt verantwortlich sein. Besonderes Interesse galt daher Patienten, die über längere Zeit (mindestens ein Jahr) unter Resochineinfluß standen. Charakteristische Wirkungen auf den EOG-Verlauf konnten anhand regelmäßiger Kontrolluntersuchungen (dreimonatige Abstände) studiert werden. In gleicher Weise wurde der Effekt von Therapiepausen und eine Erholung nach Absetzen des Medikaments überprüft.

Lagen zwischen Januar 83 und Dezember 84 wenigstens 4 EOG-Ableitungen eines Patienten vor, wurde die AQ-Entwicklung bis einschließlich Juni 85 weiterverfolgt. In 2 Fällen konnten noch Untersuchungen aus dem Jahr 1982 herangezogen werden, so daß in Beobachtungszeiträumen bis zu 3 Jahren Serien von maximal 8 EOGs beurteilt wurden.

Die so gebildete Gruppe bestand aus 13 Patienten. Für 6 konnte ein AQ-Ausgangswert ermittelt werden, den restlichen 7 wurde die erste AQ-Messung unter Therapie (in der Regel nach 3 Monaten) als Eichung vorgegeben. Da nach herrschender Meinung unter 100 g Gesamtdosis (entsprechend einjähriger Dauertherapie mit 250 mg/die) kein Chloroquineffekt zu erwarten ist, sollte dieses Vorgehen die Ergebnisse nicht beeinflussen.

6.2. Untersuchungsgang

Zur besseren Unterscheidung früher Chloroquinveränderungen von Normvarianten oder anderweitig bedingten grenz-

wertig pathologischen Befunden, war eine vollständige Augenuntersuchung bereits zu Therapiebeginn erforderlich. Dabei wurde insbesondere auf corneale Einlagerungen, Veränderungen der Makula und ihrer Umgebung, Farbsinnstörungen (ISCHIHARA-Tafeln, FARNSWORTH Panel-D-15) und zentrale/parazentrale Skotome (HAITZ, OCTOPUS) geachtet und differentialdiagnostisch problematische senile Fundusveränderungen fotografisch dokumentiert. EOG-Ableitungen, als fester Bestandteil jeder Routineuntersuchung, erweiterten die Möglichkeiten einer Frühdiagnose der Chloroquinretinopathie (CRP). Die Patienten wurden außerdem zur Eigenbeobachtung eventueller Sehveränderungen (Leseschwierigkeiten, Mikropsie) angehalten.

Solange keinerlei CRP-verdächtige Alterationen erkennbar waren, wiederholte sich der gesamte Untersuchungs-gang in dreimonatigen Abständen. Wie erwartet waren erste Wirkungen der Chloroquineinnahme an einer Verminderung der ARDEN-Quotienten im EOG abzulesen. Sank dabei der AQ um mehr als 20 % des Ausgangswerts, wurde, entsprechend der Empfehlung von VAN LITH (61), zum sofortigen Abbruch der Chloroquintherapie geraten. Reduktionen zwischen 10 und 20 % führten zur Verkürzung des Kontrollintervalls auf einen Monat bei fortgesetzter Medikation. Bestätigte sich die negative Tendenz in der nächsten EOG-Ableitung, wurde auch in diesen Fällen das vorübergehende Absetzen von Chloroquin befürwortet.

Diese von einem fixen Schema abweichende Bewertung erhöht die Sensibilität des Verfahrens, indem statt enormer inter- nur intraindividuelle Schwankungen der AQs zu berücksichtigen sind. Sollte es jedoch, entgegen allgemeiner Ansicht, zu resochinbedingten AQ-Alterationen schon während der ersten Behandlungsmonate kommen, könnte entsprechendes Vorgehen in zweifacher Hinsicht problematisch werden:

1. Fällt die EOG-Eichung in die Phase des supranormalen ARDEN-Quotienten, wird die Therapie unnötig früh beendet.
2. Hat der AQ den tatsächlichen Ausgangswert zu diesem Zeitpunkt dagegen schon unterschritten, besteht die Gefahr, daß tatsächlich durch Chloroquin reduzierte Potentiale als Normvarianten oder Einfluß der Grunderkrankung verkannt werden.

Zur Vermeidung solcher Unklarheiten wurden die Vergleichs-AQs aller neuen Chloroquinpatienten bereits vor der ersten Medikamenteneinnahme bestimmt.

Nach Therapieende wurde die AQ-Entwicklung in den üblichen Abständen bis zur Stabilisierung der Werte weiterverfolgt. Zeichnete sich dabei eine Erholung auf Ausgangsniveau ab, erschien sogar eine Fortsetzung der Me-

dikation in reduzierter Dosierung gerechtfertigt.

Hornhauteinlagerungen, die das Sehen nicht beeinträchtigten, waren dagegen kein Kriterium für einen Therapieabbruch. Sie erwiesen sich auch unter fortgesetzter Behandlung als voll reversibel und sollen darüber hinaus in keiner Beziehung zur CRP stehen.

6.3. EOG-Auswertungsverfahren

6.3.1. CEMIDA-System

CEMIDA ist die Bezeichnung eines Computerprogramms, das neben VEP (visuell evozierte Potentiale) und ERG (Elektroretinogramm) auch die Messung, Auswertung sowie die Ergebnisdarstellung des EOG steuert. Im einzelnen bietet es folgende Möglichkeiten:

Test

Der erste Programmpunkt gewöhnt den Patienten an die Untersuchungssituation und dient, gleichzeitig der Verstärkeranpassung.

Dazu wird eine Messung simuliert, die aus fünfmaligem Blinken des mittleren (Ruhelage der Augen) von drei Fixationslämpchen und anschließend zehnmaligen Lichtwechsel mit einer Periode von ca. 1 Hz zwischen linker und rechter Leuchtdiode besteht. Der synchron ertönende Computer-Pieps unterstreicht diese Aufforderung zum Blickrichtungswechsel. Während des Testlaufs werden die Potentialschwankungen auf dem Oszillographen zur Kontrolle dargestellt. Fehlverhalten ist somit leicht zu erkennen und der Patient kann noch vor Beginn der 20-minütigen definitiven Meßphase entsprechend instruiert werden.

Messung

Die Potentiale der letzten 10 Sekunden vor (!) einem Meßlauf werden wieder auf dem Sichtgerät angezeigt. Danach werden im Minutenabstand insgesamt 20 mal die

Spannungsdifferenzen zwischen Blickrichtung links und rechts für beide Augen getrennt bestimmt.

Von den 25 pro Blickrichtung erfaßten Werten mittelt der Computer lediglich 10 (6.-15.) auf. Da jede Augenstellung im Verlauf einer Messung 3 mal eingenommen wird, erhalten wir pro Auge 6 mittlere Potentialdifferenzen, deren Durchschnitt den Meßwert für die jeweilige Minute angibt.

ON LINE-Plotterausgabe

Nach Abschluß jedes Meßlaufs zeichnet ein X-Y-Schreiber jeden 8. der 25 bestimmten Werte, also Nummer 1, 8, 16 und 24.

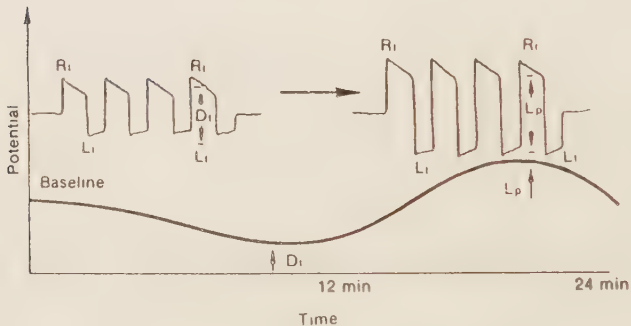


Abb. 7. Zusammenhang zwischen Plotterausgabe der Potentialdifferenzen und EOG-Kurvendarstellung

Formblatt-Ausdruck

Der Verlauf des EOG wird graphisch dargestellt, indem Zeitpunkt (1.-20. Minute) und zugehöriger Meßwert in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen werden. Der Übersichtlichkeit halber erscheinen die Kurven beider Augen versetzt.



Abb. 8. CEMIDA-Darstellung eines EOG-Verlaufs

Auswertung

Zur KLASSISCHEN Bestimmung des ARDEN-Quotienten wird das absolute (!) Maximum und Minimum der Potentialdifferenzen ausgedrückt.

Zusätzlich wird der AQ aus den interpolierten Werten von 20. und 10. Minute errechnet. Dazu werden die 10 Punkte der Dunkelphase (1.-10. Minute) wie die 10 der Hellphase (11.-20. Minute) je einer Geradenausgleichsrechnung unterzogen. Bis maximal 3 mal wird der schlechteste Wert gestrichen und wiederum eine Ausgleichsgerade bestimmt. Sobald alte und neue Gerade konvergieren, wird erstere als optimale Kurvenform betrachtet und der für die 10. bzw. 20. Minute angenommene Wert zur Berechnung des ARDEN-Quotienten nach der Formel

$$AQ = \frac{\text{Wert}(20. \text{ Minute})}{\text{Wert}(10. \text{ Minute})} \times 100$$

verwendet. Folgende Konvergenzkriterien haben sich dabei empirisch bewährt:

1. Änderung der Steigung $< 1,7 \%$.
2. Änderung der Streuung $< 1,7 \%$.
3. Mittlere Streuung um die Ausgleichsgerade $< 10 \%$.

Führt auch die 3. Iteration zu keiner Konvergenz der Parameter einer nur noch an 6 Punkten gefitteten Ausgleichsgeraden, wird der Versuch einer automatischen Auswertung abgebrochen.

In diesen Fällen kann der zeitliche Verlauf der gemittelten Potentialdifferenzen, die Zahl der ausgewerteten Punkte, wie auch der Streufaktor K (auf den Mittelwert normierte Streugröße) Aufschluß über die Güte der Messung geben:

$$K = \frac{\text{Summe d. Beträge(Meßwert-Ausgleichsgeradenwert)} \times 100}{\text{Zahl d. ausgewerteten Punkte} \times 5. \text{ Wert d. Geraden}}$$

Er zeigt an, wie groß im Mittel die prozentuale Abweichung der Meßwerte von der gefitteten Ausgleichsgeraden ist und stellt ein Maß für das Signal/Rausch-Verhältnis der jeweiligen EOG-Ableitung dar.

Ein großer Streufaktor deutet damit auf mangelnde Mitarbeit des Patienten oder schlechten Elektrodensitz (starkes Rauschen) hin.

Fehlerquellen

Trotz hoher Genauigkeit der standardisierten Auswertung sind systematische Fehler, wie sie durch vereinfachende Approximation des mittleren Kurventeils unter bestimmten Voraussetzungen entstehen, zu berücksichtigen:

Liegen, wie bei Berechnung der Ausgleichsgeraden stillschweigend vorausgesetzt, Minimum und Maximum tatsächlich in der 10. bzw. 20. Minute, so entsteht bei Annäherung des Lichtanstieges (10.- 20. Minute der Kurve) durch eine Gerade nur ein kleiner Fehler, der im Rahmen der Meßgenauigkeit vernachlässigt werden kann.

Kontrollversuche zeigten jedoch, daß die maximale Antwort der Hellphase bisweilen früher erreicht wird. Durch die Geradeninterpolation vergrößert sich in diesem Fall der rechnerische Wert für die 20. Minute gegenüber dem tatsächlichen und zwar um so mehr, je weiter der Hellgipfel vorverlegt ist. Umgekehrtes gilt für ein verspätetes Maximum. Prinzipiell kommen vergleichbare Folgen bei zeitlicher Verschiebung des Dunkeltrags in Betracht, haben aber aufgrund des wesentlich flacheren Verlaufs keinen nennenswerten Einfluß auf die Höhe

des AQ.

Um Fehler dieser Art auszuschließen kann die normale Lage der Extrema leicht mit Hilfe des Kurvenausdrucks überprüft werden.

In Einzelfällen ist aber, trotz sorgfältiger technischer Vorbereitung der Messung, die automatisierte CEMIDA-Auswertung aufgrund eines unruhigen EOG-Verlaufs (mangelnde Konzentration/Mitarbeit) nicht möglich. Hier muß auf nachfolgende, weniger störanfällige, dafür wesentlich fehlerträchtigere Methoden zurückgegriffen werden.

6.3.2. ON LINE-Verfahren

Wie erwähnt, werden 4 von 25 Potentialdifferenzen je Meßlauf direkt auf einem X-Y-Schreiber dargestellt (Ausgabemodus wie bei Elektronystagmographie).

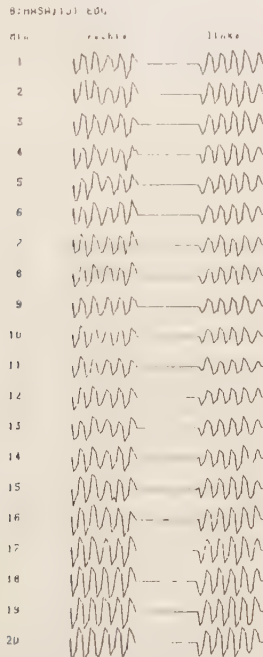


Abb. 9. Plotterausgabe der Potentialdifferenzen

Aus der Graphik wird die Amplitude der Ausschläge für die 10. und 20. Minute in Skalenteilen abgelesen und der ARDEN-Quotient wie folgt bestimmt:

$$AQ = \frac{\text{Amplitude(20. Minute)}}{\text{Amplitude(10. Minute)}} \times 100$$

Fehlerquellen

Schwierigkeiten können unterschiedlich große Ausschläge innerhalb der gleichen Minute verursachen. Besser als eine Mittelung ist die intuitive Vernachlässigung eines offensichtlich aus der Reihe fallenden Werts. Um die Handauswertung nicht unnötig zu komplizieren, wurde das Erreichen von Minimum und Maximum in der 10. bzw. 20. Minute unterstellt. Bei Zeitverschiebungen ist auch hier mit Fehlbestimmungen zu rechnen.

Stärker dürfte allerdings ein anderes Manko der ON LINE-Auswertung zu Buche schlagen: Die Ablesegenauigkeit beträgt, auch bei nahezu gleichen Amplituden während des gesamten Meßlaufs, bei Addition der Fehler von Minimum und Maximum bestenfalls 1 mm, was bei durchschnittlichen Ausschlägen um 10 mm bereits Abweichungen von 10 % zur Folge hat. Eine Berechnung des AQ auf mehr als zwei geltende Ziffern erübrigt sich allein aus diesem Grund.

6.3.3. KLASSISCHE Methode

Das auf die Originalarbeit von ARDEN (3) zurückgehende Verfahren der ECG-Auswertung anhand des nach ihm benannten Quotienten, erfreut sich noch immer uneingeschränkter Beliebtheit:

$$AQ = \frac{\text{maximale Amplitude}}{\text{minimale Amplitude}} \times 100$$

Durch Definition über absolute Extrema hat der so berechnete Wert sogar den Vorteil, vom Zeitpunkt des Minimums/Maximums unabhängig zu sein. Man könnte leicht dem Trugschluß erliegen, dieses einfache Verfahren sei den beiden anderen in jeder Beziehung überlegen.

Fehlerquellen

Bei automatisierter Suche nach kleinster und größter Potentialdifferenz bleibt die Kontinuität des Kurvenverlaufs unberücksichtigt, weshalb häufig gerade atypi-

sche, in anderen Auswertungen eliminierte Werte zur Berechnung des AQ herangezogen werden.

Erfahrungsgemäß resultiert daraus ein abnorm hoher AQ.

Vermutlich spielen Konzentrationsschwächen des Patienten im Verlauf der 20minütigen EKG-Ableitung eine entscheidende Rolle. Er folgt den Fixierlämpchen nicht jederzeit in ausreichendem Maße. Nur selten verharren die Augen während einer Messung praktisch in Ruhelage. Diese Fälle demonstrieren den Mechanismus besonders eindrucksvoll: Während CEMIDA- und ON LINE-AQ unauffällig bleiben, geht der Quotient bei KLASSISCHER Berechnung mit sehr kleinem Minimum im Nenner gegen Unendlich. Ein nicht abzuschätzender Teil auffallend hoher KLASSISCHER AQs wäre dadurch erklärbar.

7. ERGEBNISSE

7.1. Statistische Verteilung der ARDEN-Quotienten vor Beginn der Chloroquintherapie

Um über gewonnene Mittelwerte und Standardabweichungen methodenspezifische Normbereiche des AQ Kollagenosekranker angeben zu können, muß die Stichprobe einer Normalverteilung gehorchen. CEMIDA-, ON LINE- und KLASSISCHES Verfahren wurden daher auf das gleiche Kollektiv von 61 zunächst untherapierten Patienten angewandt und alle nach derselben Methode errechneten ARDEN-Quotienten (bzw. deren Logarithmen) einem CHI-QUADRAT-Test unterzogen.

7.1.1. CEMIDA-AQs

Test auf Normalverteilung

Der Test vergleicht eine empirische mit einer theoretischen Verteilung, wie sie durch die Nullhypothese vorgegeben wird. Dabei soll eine Normalverteilung der durch

CEMIDA-Auswertung gewonnenen ARDEN-Quotienten (AQC) unterstellt werden. Die AQC's werden also in i Klassen eingeteilt und die jeweilige Klassenhäufigkeit mit der nach der hypothetischen Verteilung zu erwartenden verglichen.

Das linke Histogramm auf Seite 52 zeigt alle 122 (je eine für linkes und rechtes Auge) AQ-Eichungen, wobei die Säulenhöhe der Klassenhäufigkeit entspricht. Bei Festlegung der Grenzen wurde der Forderung von RAMM (43) entsprochen, wonach eine theoretische Klassenhäufigkeit von 5 nicht zu unterschreiten ist.

Bei Kenntnis von Mittelwert und Standardabweichung der Stichprobe können die Klassenhäufigkeiten (f_{ai}) der vermuteten Normalverteilung wie folgt ermittelt werden (43):

$$f_{ai} = N \times F(z_i) \\ = N \times F\left(\frac{X_i - M}{S}\right)$$

- N : Anzahl der Meßwerte = Summe der experimentellen Klassenhäufigkeiten (f_{ei})
 z_i : transformierte Variable, um eine standardisierte GAUß-Funktion zu erhalten
 $F(z_i)$: kumulative Wahrscheinlichkeit für alle X, die größer oder gleich X_i sind
 X_i : obere Klassengrenze
M : Mittelwert
S : Standardabweichung

Legen wir die Meßergebnisse unseres Kollektivs, wie sie S. 52 zeigt, zugrunde, ergeben sich die Kenngrößen der an unser Patientengut angepaßten theoretischen Verteilungsfunktion:

$$\begin{aligned} \text{Mittelwert} & : M = 197 \\ \text{Standardabweichung: } S & = 44 \end{aligned}$$

Daraus können nach obiger Formel, unter Zuhilfenahme einer Tabelle kumulativer Wahrscheinlichkeiten der standardisierten Normalverteilung (RAMM (43), Tab. 1), die zu erwartenden Klassenhäufigkeiten (f_{ai}) berechnet werden:

$$f_{ai} = f_{a0} + f_{ai}' = 122 \times F\left(\frac{150 - 197}{44}\right) = 7,84$$

Die 1. Klasse ist damit nach unten offen! Genau genommen wäre dieser Wert um $f_{a0} = 1,70$ zu korrigieren, da ARDEN-Quotienten unter 100 per definitionem nicht vorkommen. Der Berechnungsmodus verhindert jedoch eine

Fortpflanzung des Fehlers auf die restlichen Klassenhäufigkeiten. Da der Korrekturterm, wie sich noch zeigen wird, zudem keinen Einfluß auf das Ergebnis des CHI-QUADRAF-Tests hat, soll er zugunsten der Symmetrierhaltung einer Normalverteilung vernachlässigt werden.

$$fa2 = 122 \times F\left(\frac{160 - 197}{44}\right) - fa1 = 16,62$$

Da es sich bei den für F tabellierten Werten um Summenhäufigkeiten handelt, müssen zur Berechnung einer Intervallhäufigkeit alle unter der aktuellen liegenden Klassen vom Tabellenwert abgezogen werden.

$$fa3 = 122 \times F\left(\frac{190 - 197}{44}\right) - fa1 - fa2 = 28,79$$

$$fa4 = 122 \times F\left(\frac{220 - 197}{44}\right) - fa1 - fa2 - fa3 = 31,96$$

$$fa5 = 122 \times F\left(\frac{250 - 197}{44}\right) - fa1 - fa2 - fa3 - fa4 = 22,75$$

$$fa6 = 122 - fa1 - fa2 - fa3 - fa4 - fa5 = 14,04$$

Dieser Wert entspricht der Resthäufigkeit, weil die 6. Klasse nach oben offen ist.

Das Signifikanzniveau der Ergebnisse ist bereits vor Testdurchführung festzulegen. Hierbei spielt die Formulierung der Nullhypothese eine entscheidende Rolle. Ist die irrtümliche Ablehnung folgenschwerer als der umgekehrte Fall, sollte auf einem möglichst hohen Signifikanzniveau gearbeitet werden.

Aus der Feststellung aber, daß die CEMIDA-AQs des betrachteten Kollektivs nicht normalverteilt sind, ergäben sich keinerlei Konsequenzen. Die Annahme einer nicht vorhandenen Normalverteilung dagegen könnte falsche Voraussetzungen für die Abschätzung eines Normbereichs der ARDEN-Quotienten von Rheumatikern schaffen, also durchaus klinische Relevanz haben. Nach Empfehlungen von RAMM (43) wurde dementsprechend mit 5 % (Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art = Ablehnung einer richtigen Normalverteilung) ein niedriges Signifikanzniveau gewählt. Die Nullhypothese wird unter dieser Voraussetzung schneller (!) verworfen.

Daneben hängt der kritische CHI-QUADRAT-Wert von der An-

zahl vorhandener Freiheitsgrade der theoretischen Verteilung ab:

Freiheitsgrade = Klassenzahl - Zwangsbedingungen

Den 6 gebildeten Klassen stehen 3 Zwangsbedingungen gegenüber:

- 1/2. Schätzung zweier Parameter der Normalverteilung durch Mittelwert und Standardabweichung der gemessenen Verteilung.
3. Summe aller f_{ai} = Summe aller f_{ei}

Die Verteilung der CEMIDA-AQs zeichnet sich damit durch 3 Freiheitsgrade aus, was unter Berücksichtigung des oben festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % einem kritischen CHI-QUADRAT-Wert von 7,8147 entspricht (RAMM (43), Tab. 2).

```

*****
*
*CHI-QUADRAT-Test der CEMIDA-AQs auf Normalverteilung*
*
*****

```

Klassen	f_{ei}	f_{ai}	$\frac{(f_{ei}-f_{ai})^2}{f_{ai}}$
K1: - 130	4	7,84	1,8808
K2: 131 - 160	15	16,62	0,1579
K3: 161 - 190	36	28,79	1,8056
K4: 191 - 220	42	31,96	3,1540
K5: 221 - 250	14	22,75	3,3654
K6: 251 -	11	14,04	0,6582
Summen	122	122,00	11,0219

```

*****

```

Da der von uns ermittelte CHI-QUADRAT-Wert mit 11,0219 deutlich über dem kritischen Wert liegt, muß die Nullhypothese verworfen werden:

Die CEMIDA-AQs gehorchen keiner Normalverteilung.

Dieses Ergebnis mag zunächst überraschen, weil man geneigt ist, für alle natürlichen Vorgänge (AQ als Äquivalent der retinalen Antwort auf eine Veränderung der Lichtverhältnisse) eine Normalverteilung zu erwarten. SACHS (49) bestätigt aber, daß gerade bei physiologischen Parametern (Leukozytenzahl, Lebenserwartung) häufig schiefe Verteilungstypen anzutreffen sind, die sich erst durch geeignete Transformationen in angenäherte Normalverteilungen überführen lassen.

Test auf Logarithmische Normalverteilung

Im linken Histogramm auf S. 52 deutet sich für CEMIDA-AQs ein linkssteiler Verteilungsmodus mit langem rechten Auslauf an. Er ist unter anderem charakteristisch für Werte, deren Logarithmen einer Normalverteilung gehorchen. Zur Prüfung dieser Annahme werden die Zehnerlogarithmen aller CEMIDA-AQs dem bereits erläuterten CHI-QUADRAT-Test unterworfen. Die Häufigkeiten der veränderten Klasseneinteilung gibt das rechte Histogramm auf S. 52 wider. Als Kenngrößen der neuen Verteilung errechnen wir:

$$\begin{aligned}\text{Mittelwert} & \quad : M = 2,29 \\ \text{Standardabweichung: } S & = 0,09\end{aligned}$$

Unter Anwendung der Formel von S. 53 ergeben sich aus M und S die theoretischen Klassenhäufigkeiten (f_{ai}) wie folgt:

$$f_{a1} = 122 \times F\left(\frac{2,20 - 2,29}{0,09}\right) = 19,36$$

$$f_{a2} = 122 \times F\left(\frac{2,30 - 2,29}{0,09}\right) - f_{a1} = 46,98$$

$$f_{a3} = 122 \times F\left(\frac{2,40 - 2,29}{0,09}\right) - f_{a1} - f_{a2} = 42,09$$

$$f_{a4} = 122 - f_{a1} - f_{a2} - f_{a3} = 13,57$$

Wegen der aus statistischen Gründen erforderlichen Mindesthäufigkeit von 5, können im Sinne einer praktikablen Einteilung (gleiche Intervalle) lediglich 4 Klassen gebildet werden. Die 3 Zwangsbedingungen entsprechen denen des vorigen Tests, womit sich die Anzahl der Freiheitsgrade (Klassen - Zwangsbedingungen) auf 1 reduziert. Legen wir, wie zuletzt, ein Signifikanzniveau von 5 % zugrunde, ergibt sich ein kritischer CHI-QUADRAT-Wert von 3,8415.

```

*****
*
*      CHI-QUADRAT-Test von log(CEMIDA-AQ)
*      auf Normalverteilung
*
*****
*
*                                     2
*                                     (fei-fai)
*      Klassen      fei      fai      -----
*                                     fai
* *****
*
* K1:      - 2,20      19      19,36      0,0067
*
* K2: 2,21 - 2,30      55      46,98      1,3691
*
* K3: 2,31 - 2,40      37      42,09      0,6155
*
* K4: 2,41 -          10      13,57      0,9392
*
* *****
*
*      Summen      122      122,00      2,9305
*
*****

```

Da das berechnete CHI-QUADRAT mit 2,9305 kleiner ist, können wir mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % annehmen:

Unsere Stichprobe entstammt einer Grundgesamtheit von CEMIDA-AQs, deren Zehnerlogarithmen einer Normalverteilung mit $M = 2,29$ und $S = 0,09$ folgen.

7.1.2. ON LINE-AQs

Test auf Lognormalverteilung

In analoger Weise soll die Verteilung der ON LINE-AQs geprüft werden. Berücksichtigen wir, daß es sich dabei nur um verschiedene Auswertungsmethoden des jeweils gleichen Meßlaufs handelt, wäre ein identischer Verteilungsmodus, also eine Logarithmische Normalverteilung, zu erwarten. Die Graphik auf S. 58 zeigt links die Klassenhäufigkeiten der gemessenen ON LINE-AQs und rechts die der zugehörigen Zehnerlogarithmen. Letztere weisen folgende Kenngrößen auf:

Mittelwert : $M = 2,24$
Standardabweichung: $S = 0,08$

Damit sind auch die Klassenhäufigkeiten der theoretischen

Verteilung der ON LINE-AQs * Verteilung von log(AQ)

K1 K2 K3 K4 K5 * LK1 LK2 LK3 LK4

								2.23	
								2.23	
								2.26	
								2.26	
								2.26	
								2.23	
								2.26	
								2.23	
								2.23	
								2.23	
								2.23	
								2.26	
								2.26	
								2.23	
								2.26	
			170					2.26	
			170					2.23	
			170					2.23	
			190					2.26	
			170					2.26	
			180					2.26	
			180				2.15	2.28	
			170				2.15	2.23	
			170				2.15	2.23	
			170				2.20	2.28	
			170				2.20	2.28	
			180				2.15	2.28	
			180				2.20	2.23	
			180				2.15	2.28	
	160	170					2.20	2.23	
	160	170					2.20	2.28	
	140	190					2.18	2.26	
	140	170					2.18	2.26	
	160	180					2.20	2.28	
	160	170					2.18	2.28	
	150	190					2.20	2.28	
	160	170					2.18	2.26	
	160	170					2.18	2.26	
	160	170					2.18	2.26	
	160	170	220				2.18	2.26	
	150	180	220				2.18	2.26	
	160	180	220				2.20	2.28	
	160	190	220				2.20	2.26	
	150	170	200				2.18	2.28	
	150	190	200				2.18	2.26	
	140	170	200				2.20	2.26	
	160	180	200				2.11	2.30	
	160	190	200				2.11	2.30	
	160	180	210				2.11	2.30	2.32
	160	190	210				2.11	2.30	2.34
	160	180	200				2.11	2.30	2.34
	160	180	200				2.11	2.30	2.32
	160	180	200				2.20	2.30	2.32
130	150	190	200				2.11	2.30	2.34
120	140	180	200				2.20	2.30	2.34
130	160	180	200	230			2.20	2.30	2.36
120	160	180	200	230			2.20	2.30	2.43
130	160	180	200	250			2.20	2.30	2.36
130	140	180	200	250			2.20	2.30	2.36
130	150	190	200	230			2.20	2.30	2.40
110	150	180	200	320		2.04	2.20	2.30	2.40
130	150	180	200	270		2.08	2.20	2.30	2.43
130	160	190	210	270		2.08	2.20	2.30	2.51

Klassen:	K1:	-	130		LK1:	-	2,10
	K2:	131	-	160		LK2:	2,11 - 2,20
	K3:	161	-	190		LK3:	2,21 - 2,30
	K4:	191	-	220		LK4:	2,31 -
	K5:	221	-				

schen Verteilung festgelegt:

$$fa1 = 122 \times F\left(\frac{2,10 - 2,24}{0,08}\right) = 4,89$$

Die Klassengrenze wurde hier so gewählt, daß die Häufigkeit noch dem geforderten Minimum entspricht. Eine weitere Verminderung der Klassenzahl hätte einen undurchführbaren CHI-QUADRAT-Test mit 0 Freiheitsgraden zur Folge.

$$fa2 = 122 \times F\left(\frac{2,20 - 2,24}{0,08}\right) - fa1 = 32,75$$

$$fa3 = 122 \times F\left(\frac{2,30 - 2,24}{0,08}\right) - fa1 - fa2 = 56,71$$

$$fa4 = 122 - fa1 - fa2 - fa3 = 27,65$$

* CHI-QUADRAT-Test von log(ON LINE-AQ) auf Normalverteilung *				

Klassen				2
	fei	fai	(fei-fai)	

			fai	

* K1: - 2,10	3	4,89	0,7305	*
* K2: 2,11 - 2,20	41	32,75	2,0784	*
* K3: 2,21 - 2,30	63	56,71	0,6977	*
* K4: 2,31 -	15	27,65	5,8063	*

* Summen	122	122,00	9,3129	*

Der kritische CHI-QUADRAT-Wert liegt für 1 Freiheitsgrad und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bei 3,8415. Da unser Wert mit 9,3129 weitaus größer ist, müssen wir annehmen:

Die ON LINE- sind, im Gegensatz zu den CEMIDA-AQs des betrachteten Kollektivs, nicht logarithmisch normalverteilt.

Test auf Normalverteilung

Aus der Wertetabelle auf S. 58 links, die gleichzeitig die experimentellen Häufigkeiten graphisch darstellt, berechnen wir

$$\text{Mittelwert} : M = 178$$

$$\text{Standardabweichung} : S = 32$$

und theoretische Klassenhäufigkeiten (f_{ai}):

$$f_{a1} = 122 \times F\left(\frac{130 - 178}{32}\right) = 8,15$$

$$f_{a2} = 122 \times F\left(\frac{160 - 178}{32}\right) - f_{a1} = 26,95$$

$$f_{a3} = 122 \times F\left(\frac{190 - 178}{32}\right) - f_{a1} - f_{a2} = 43,28$$

$$f_{a4} = 122 \times F\left(\frac{220 - 178}{32}\right) - f_{a1} - f_{a2} - f_{a3} = 32,02$$

$$f_{a5} = 122 - f_{a1} - f_{a2} - f_{a3} - f_{a4} = 11,60$$

```

*****
*
*CHI-QUADRAT-Test d. ON LINE-AQs auf Normalverteilung*
*
*****

```

Klassen	fe _i	fa _i	$\frac{(fe_i - fa_i)^2}{fa_i}$
K1: - 130	10	8,15	0,4199
K2: 131 - 160	34	26,95	1,8442
K3: 161 - 190	46	43,28	0,1709
K4: 191 - 220	24	32,02	2,0088
K5: 221 -	8	11,60	1,1172
Summen	122	122,00	5,5610

```

*****

```

Als kritischer CHI-QUADRAT-Wert gilt für 2 Freiheitsgrade und ein Signifikanzniveau von 5 %: 5,9915. Nach Vergleich mit dem berechneten Wert ist zu folgern:

Die ON LINE-AQs entstammen einer Grundgesamtheit, die mit $M = 178$ und $S = 32$ normalverteilt ist.

(Eine Abhängigkeit der Verteilungsmodi vom Auswertungsverfahren, wie sie ein Vergleich der Ergebnisse für CLMIDA- und ON LINE-AQs nahelegt, stellt keinen Widerspruch dar: Multiplikative Fehler werden nach Logarithmierung der Einzelwerte zu additiven, die wiederum Voraussetzung einer Normalverteilung sind.)

7.1.3. KLASSISCHE AQs

Test auf Normalverteilung

Zum Vergleich soll die Verteilung der KLASSISCH ermittelten AQs unseres Patientenkollektivs dienen, wie sie im linken Histogramm auf S. 62 dargestellt sind. Die gezeigte Häufigkeitsverteilung ist durch folgende Parameter charakterisiert:

Mittelwert : $M = 219$
Standardabweichung: $S = 46$

Damit errechnen sich die theoretisch erwarteten Klassenhäufigkeiten zu:

$$fa_1 = 122 \times F\left(\frac{160 - 219}{46}\right) = 12,23$$

$$fa_2 = 122 \times F\left(\frac{190 - 219}{46}\right) - fa_1 = 20,02$$

$$fa_3 = 122 \times F\left(\frac{220 - 219}{46}\right) - fa_1 - fa_2 = 29,72$$

$$fa_4 = 122 \times F\left(\frac{250 - 219}{46}\right) - fa_1 - fa_2 - fa_3 = 29,35$$

$$fa_5 = 122 \times F\left(\frac{280 - 219}{46}\right) - fa_1 - fa_2 - fa_3 - fa_4 \\ = 19,48$$

Verteilung d. KLASSISCHEN AQs						Verteilung von log(AQ)			
K1	K2	K3	K4	K5	K6	LK1	LK2	LK3	LK4
								2.31	
								2.31	
								2.32	
								2.34	
								2.33	
								2.34	
								2.32	
								2.32	
								2.33	
								2.33	
								2.34	
								2.33	
								2.40	
								2.40	
								2.40	
							2.28	2.34	
							2.21	2.34	
			250				2.21	2.34	
			238				2.23	2.34	
			228				2.23	2.35	
			237				2.24	2.36	
			242				2.25	2.36	
			232				2.23	2.35	
			233				2.23	2.36	
			224				2.24	2.35	
			233				2.23	2.35	
			242				2.23	2.35	
		198	225				2.25	2.36	
		212	227				2.24	2.35	
	162	194	237				2.24	2.38	
	168	202	229				2.26	2.38	
	173	218	231				2.24	2.39	
	174	198	231				2.24	2.38	
	163	219	224				2.26	2.35	
	168	197	226				2.26	2.35	
	172	214	221				2.27	2.35	
	186	209	238				2.26	2.36	
	168	192	238				2.27	2.36	2.59
	188	196	228				2.29	2.36	2.45
	183	194	233				2.29	2.37	2.42
	175	199	228				2.27	2.36	2.45
	170	219	227				2.28	2.36	2.43
	189	198	247				2.29	2.37	2.43
	176	214	233	273			2.27	2.37	2.45
	178	200	226	254			2.29	2.38	2.46
	184	205	229	271			2.27	2.37	2.43
158	185	218	249	253	370	2.13	2.29	2.37	2.43
152	174	199	224	279	286	2.16	2.30	2.38	2.51
144	168	207	244	277	322	2.20	2.30	2.37	2.55
159	182	220	223	272	356	2.20	2.30	2.39	2.44
158	182	212	222	268	389	2.17	2.30	2.40	2.44
157	187	195	234	252	289	2.18	2.30	2.37	2.57
134	174	193	221	279	375	2.20	2.30	2.40	2.46
147	168	201	233	263	285	2.20	2.30	2.37	2.46
153	186	207	236	269	288	2.18	2.30	2.37	2.57
Klassen:						LK1:	-	2,20	
						LK2:	2,21	-	2,30
						LK3:	2,31	-	2,40
						LK4:	2,41	-	

$$fa6 = 122 - fa1 - fa2 - fa3 - fa4 - fa5 = 11,20$$

```

*****
*
*           CHI-QUADRAT-Test der KLASSISCHEN Aqs
*           auf Normalverteilung
*
*****
*
*                                     2
*           (fei-fai)
*           -----
*           fai
*
*****
*
*   Klassen           fei           fai           0,8531
*
*****
*   K1:   - 160           9           12,23           0,8531
*
*   K2: 161 - 190          26          20,02           1,7862
*
*   K3: 191 - 220          28          29,72           0,0995
*
*   K4: 221 - 250          38          29,35           2,5493
*
*   K5: 251 - 280          12          19,48           2,8722
*
*   K6: 281 -              9          11,20           0,4321
*
*****
*
*   Summen           122           122,00           8,5924
*
*****

```

Bei Vorgabe einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % liegt der kritische CHI-QUADRAT-Wert einer Verteilung mit 3 Freiheitsgraden bei 7,8147, was bedeutet:

Die auf KLASSISCHE Weise bestimmten ARDEN-Quotienten unseres Kollektivs unterliegen keiner Normalverteilung.

Test auf Lognormalverteilung

Es könnte also eine den CEMIDA-Aqs analoge Verteilung vorliegen. Wir betrachten für diesen Fall die logarithmierten ARDEN-Quotienten, die im rechten Histogramm der S. 62 aufgetragen sind:

Mittelwert : M = 2,33
Standardabweichung: S = 0,09

Als ideale Klassenhäufigkeiten (fai) gelten:

$$fa1 = 122 \times F\left(\frac{2,20 - 2,33}{0,09}\right) = 9,14$$

$$fa2 = 122 \times F\left(\frac{2,30 - 2,33}{0,09}\right) - fa1 = 36,09$$

$$fa3 = 122 \times F\left(\frac{2,40 - 2,33}{0,09}\right) - fa1 - fa2 = 50,21$$

$$fa4 = 122 - fa1 - fa2 - fa3 = 26,56$$

```

*****
*
*      CHI-QUADRAT-Test von log(KLASSISCHE Aqs)
*      auf Normalverteilung
*
*****
*
*                                     2
*      (fei-fai)
*      Klassen      fei      fai      ----
*                                     fai
*      -----
*
* K1:      - 2,20      9      9,14      0,0021
*
* K2: 2,21 - 2,30      40      36,09      0,4236
*
* K3: 2,31 - 2,40      55      50,21      0,4570
*
* K4: 2,41 -          18      26,56      2,7580
*
*****
*
*      Summen      122      122,00      3,6407
*
*****

```

Ein Signifikanzniveau von 5 % vorausgesetzt, beläuft sich bei einem Freiheitsgrad der kritische Wert auf 3,8415. Das bedeutet:

Die Zehnerlogarithmen der KLASSISCHEN Aqs unseres Kollektivs gehorchen einer Normalverteilung mit $M = 2,33$ und $S = 0,09$.

7.2. Methodenspezifische Normalbereiche der ARDEN-Quotienten Kollagenosekranker

Zur Bestimmung des speziellen AQ-Normbereichs von Rheumatikern erfolgte die erste EOG-Ableitung bei allen 61 Patienten der Gruppe I bereits vor Beginn der Chloroquintherapie.

Nach Prüfung der ARDEN-Quotienten auf GAUB-Verteilung, wurde der Normalbereich wegen breiter interindividueller Streuung dem Intervall der einfachen Standardabweichung um den Mittelwert gleichgesetzt. Für schiefe Verteilungsmodi (CEMIDA- und KLASSISCHE AQs), konnte die dazu notwendige Symmetrie mittels logarithmischer Transformation erreicht werden.

*	*		*
*		ARDEN-Quotient	*
* Auswertungsverfahren *			*
*	* Mittelwert *	* Normbereich *	*
*	*	*	*

*	*	*	*
* KLASSISCH	* 214	* 174 - 263	*
*	*	*	*
* CEMIDA	* 195	* 158 - 239	*
*	*	*	*
* ON LINE	* 178	* 146 - 210	*
*	*	*	*

Da per definitionem nur 68 % der Meßwerte innerhalb der angegebenen Grenzen liegen, ist fast ein Drittel aller nach obigem Schema als pathologisch zu beurteilenden AQs ohne Krankheitswert. Eine Steigerung der diagnostischen Sicherheit auf 95 % (Ausweitung des Normalbereichs auf das Intervall der doppelten Standardabweichung) erscheint wegen der schwerwiegenden Folgen einer spät erkannten Chloroquinretinopathie nicht vertretbar.

7.3. Abhängigkeit des ARDEN-Quotienten von der Auswertungsmethode

7.3.1. T-Test: Vergleich von KLASSISCHEM und CEMIDA-Verfahren

Bei Anwendung verschiedener Methoden zur Bestimmung des ARDEN-Quotienten wäre eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Vorteil. Weichen also die im gleichen Meßlauf KLASSISCH (AQK) und nach CEMIDA (AQC) berechneten AQs nur zufällig voneinander ab, oder bestehen systematische Unterschiede? Aufschluß darüber kann ein t-Test für paarige Stichproben (S. 66) geben.

Da ein Vergleich mit der Prüfgröße t normalverteilte Werte voraussetzt, wird die Differenz der Zehnerlogarithmen (= Logarithmus des Quotienten) von KLASSISCHEM (AQK) und CEMIDA-AQ (AQC) betrachtet.

```

*****
*
*   t-Test: Vergleich von KLASSISCHEM und CEMIDA-AQ
*
*
*   AQK   AQC   log(AQK/AQC)   *   AQK   AQC   log(AQK/AQC)
*   *   *   *   *   *   *   *
*****
155  228  0.1676   *   173  237  0.1367
232  250  0.0325   *   216  238  0.0421
129  158  0.0881   *   123  152  0.0919
221  242  0.0349   *   223  252  0.0531
185  198  0.0295   *   157  162  0.0136
133  197  0.1706   *   137  144  0.0216
161  163  0.0054   *   168  168  0
190  196  0.0135   *   172  194  0.0523
263  277  0.0225   *   228  272  0.0766
219  226  0.0137   *   199  200  0.0022
217  207  -0.0205   *   173  176  0.0075
215  228  0.0255   *   213  223  0.0199
205  238  0.0648   *   173  227  0.1180
178  212  0.0759   *   194  229  0.0720
260  221  -0.0706   *   252  233  -0.0340
181  225  0.0945   *   177  231  0.1156
235  221  -0.0267   *   198  186  -0.0272
191  212  0.0453   *   220  263  0.0775
199  194  -0.0111   *   186  173  -0.0315
208  233  0.0493   *   156  174  0.0474
205  218  0.0267   *   203  219  0.0329
162  172  0.0260   *   155  159  0.0111
214  226  0.0237   *   201  224  0.0471
167  186  0.0468   *   151  168  0.0463
219  214  -0.0100   *   192  188  -0.0091
375  368  0.0082   *   289  202  0.1555
209  224  -0.0301   *   271  261  0.0163
192  193  -0.0023   *   183  185  -0.0047
199  191  0.0178   *   234  159  0.1678
389  333  0.0675   *   356  326  0.0382
322  271  0.0749   *   286  198  0.1597
175  163  0.0309   *   170  153  0.0458
219  217  0.0040   *   198  187  0.0248
233  220  0.0249   *   224  201  0.0471
229  221  0.0154   *   214  193  0.0449
205  183  0.0493   *   218  195  0.0484
189  185  0.0093   *   199  202  -0.0065
279  239  0.0672   *   237  205  0.0630
220  198  0.0458   *   224  218  0.0118
288  287  0.0015   *   269  282  -0.0205
244  230  0.0257   *   222  213  0.0180
158  146  0.0343   *   157  150  0.0198
178  162  0.0409   *   184  171  0.0318
254  164  0.1900   *   253  209  0.0830
185  193  -0.0184   *   174  183  -0.0219
134  111  0.0818   *   168  127  0.1215
195  171  0.0570   *   182  165  0.0426
236  240  -0.0073   *   232  225  0.0133
279  175  0.2026   *   233  174  0.1268
370  392  -0.0251   *   242  224  0.0336
227  200  0.0550   *   231  192  0.0803
147  137  0.0306   *   153  134  0.0576
182  170  0.0296   *   187  166  0.0517
174  163  0.0284   *   193  183  0.0231
238  210  0.0544   *   228  184  0.0931
201  201  0
168  152  0.0435   *   268  177  0.1802
285  197  0.1604   *   207  185  0.0488
247  229  0.0329   *   273  205  0.1244
202  174  0.0648   *   249  234  0.0270
223  218  0.0098   *   168  149  0.0521
198  190  0.0179
*****
*
*   Kenngrößen von log(AQK/AQC)
*
*
*   Mittelwert           : M = 0,0441
*   Standardabweichung : S = 0,0518
*
*****

```

Prüfgröße:

$$t = M \times \frac{\frac{1/2}{N}}{S}$$

M = Betrag des Mittelwerts der Differenzen

S = Standardabweichung

N = Stichprobenumfang (Anzahl der Paare)

Aus obiger Formel läßt sich die Prüfgröße zu $t = 9,4035$ ermitteln. Der kritische Wert für $N - 1 = 121$ Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % liegt bei 1,98 (RAMM (43), Tab. 4). Die Nullhypothese, daß $\log(AQ)$ von der Auswertungsmethode unabhängig ist, muß also verworfen werden. Aus der Ungleichheit der Logarithmen folgt unmittelbar:

Ein nach der CEMIDA-Methode gewonnener ARDEN-Quotient unterscheidet sich vom KLASSISCHEN in systematischer Weise.

Empirisch gelingt eine Schätzung des Zusammenhangs über den Mittelwert der Differenzen:

$$\log(AQK) = \log(AQC) + 0,0441$$

$$AQK = 10^{\log(AQC) + 0,0441}$$

```
*****
*                                     *
*   AQK = 1,1 x AQC   *
*                                     *
*****
```

7.3.2. WILCOXON-Test: Vergleich von CEMIDA- und ON LINE-Auswertung

CEMIDA- und ON LINE-AQs unterliegen nach 7.1. verschiedenen Verteilungen. Damit verbietet sich eine Untersuchung ihrer Vergleichbarkeit mittels t-Test, während die Anwendung des nichtparametrischen WILCOXON-Paardifferenztests davon unberührt bleibt.

Dazu werden die Unterschiede zwischen CEMIDA- (AQC) und ON LINE-ARDEN-Quotient (AQO) der gleichen Messung bestimmt. Ihrem Betrag entsprechend erhalten die Differenzen Rangnummern, die nach Vorzeichen getrennt aufsummiert und mit einem tabellierten kritischen Wert verglichen werden. Die Testauswertung ist auf den Seiten 68 und 69 dargestellt.

*					*					*	
*	AQK	AQO	AQK-AQO	*	pos.	Diff. nach				*	
*				*	Rang	steigendem	neg.			*	
*				*		Betrag	Rang			*	

	170	160	10	*	63	34					
	219	180	39	*	65	35					
	198	160	38	*	66.5	36					
	233	220	13	*	66.5	36					
	224	190	34	*	68.5	37					
	229	180	49	*	68.5	37					
	214	170	44	*	71	38					
	205	170	35	*	71	38					
	218	170	48	*	71	38					
	189	190	-1	*	74.5	39					
	199	190	9	*	74.5	39					
	279	200	79	*	74.5	39					
	237	150	87	*	74.5	39					
	220	200	20	*	77	41					
	224	200	24	*	78	42					
	288	270	18	*	79	43					
	269	230	39	*	80	44					
	244	190	54	*	81.5	45					
	222	180	42	*	81.5	45					
	158	130	28	*	83.5	47					
	157	140	17	*	83.5	47					
	178	160	18	*	85.5	48					
	184	160	24	*	85.5	48					
	254	200	54	*	88	49					
	253	200	53	*	88	49					
	185	160	25	*	88	49					
	174	140	34	*	90	50					
	134	110	24	*	91	51					
	168	130	48	*	93	52					
	195	150	45	*	93	52					
	182	150	32	*	93	52					
	236	200	36	*	95	53					
	232	180	52	*	97.5	54					
	279	250	29	*	97.5	54					
	233	160	73	*	97.5	54					
	370	180	190	*	97.5	54					
	242	220	22	*	100	55					
	227	190	37	*	101	58					
	231	200	31	*	102.5	63					
	147	140	7	*	102.5	63					
	153	140	13	*	104	66					
	182	160	22	*	105	67					
	187	170	17	*	106.5	68					
	174	160	14	*	106.5	68					
	193	160	33	*	108.	73					
	238	180	58	*	108.	73					
	228	160	68	*	110	74					
	201	160	41	*	111	76					
	268	150	118	*	112	77					
	168	160	8	*	113	79					
	207	170	37	*	114	87					
	285	180	105	*	115	88					
	273	270	3	*	116	105					
	247	200	47	*	117	117					
	249	200	49	*	118	118					
	202	180	22	*	119	119					
	168	130	38	*	120	126					
	223	210	13	*	121	152					
	198	180	18	*	122	190					

*	Rangsummen:				*	R+ = 7438				*	
*					*	R- = 65				*	
*****						*****					

Die Summe der positiven Ränge ($R+ = 6652$) ist größer als die der negativen ($R- = 729$), wobei der kleinere Wert unterhalb der kritischen Zahl 2220 liegt, die durch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und 121 von 0 verschiedene Differenzen für den einseitigen Test festgelegt wird (RAMM (43), Tab. 6).

Wir können also auf einen signifikanten auswertungsspezifischen Unterschied schließen, der sich wie folgt abschätzen läßt:

$$AQC = AQO + \text{Median der AQ-Differenzen}$$

```

*****
*                                     *
*   AQC = AQO + 16   *
*                                     *
*****

```

7.3.3. WILCOXON-Test: Vergleich von KLASSISCHEN und ON LINE-ARDEN-Quotienten

Da ON LINE-, nicht aber KLASSISCHE AQs, einer Normalverteilung gehorchen, ist ein statistischer Vergleich nur über nichtparametrische Verfahren möglich. Die Ergebnisse des WILCOXON-Paardifferenztests, der dieser Bedingung genügt, zeigen die Seiten 70/71.

Für den einseitigen WILCOXON-Test gilt 2245 als kritischer Wert bei einem Signifikanzniveau von 5 % und 122 Differenzen ungleich 0. Die kleinere der beiden Rangsummen ($R- = 65$) bleibt deutlich darunter. Wir dürfen daher annehmen:

Im Vergleich zum KLASSISCH bestimmten weicht der im ON LINE-Verfahren berechnete ARDEN-Quotient systematisch nach unten ab.

Näherungsweise gilt:

$$AQK = AQO + \text{Median der AQ-Differenzen}$$

```

*****
*                                     *
*   AQK = AQO + 52,5   *
*                                     *
*****

```

7.3.4. Gegenüberstellung aller EOG-Auswertungsverfahren

Die beste EOG-Verlaufsbeobachtung gelingt natürlich bei kontinuierlicher Anwendung ein und derselben Auswertungsmethode. In bestimmten Fällen kann aber eine Berechnung nach dem gerade bevorzugten Schema unmöglich

oder zumindest problematisch sein. Andererseits bestätigen WILCOXON- und t-Test, was bis zu 20 % voneinander abweichende AQ-Mittelwerte des gleichen Kollektivs vermuten lassen: CEMIDA- (AQC), ON LINE- (AQO) und KLASSISCHER AQ (AQK) eines Meßlaufs unterscheiden sich signifikant. Sollte daher ein Vergleich von ARDEN-Quotienten unterschiedlicher Verfahren unumgänglich sein, ist folgender empirischer Zusammenhang zu berücksichtigen:

```

*****
*
*      -- +16 -->      -- x 1,1 -->      *
*  AQO                AQC                AQK *
*      -- +32,5 ----->                *
*
*****

```

Diese Gegenüberstellung geht auf Mediane der Einzeldifferenzen zurück und ist aufgrund der verschiedenen Verteilungsmuster von CEMIDA-, ON LINE und KLASSISCHEM AQ nicht dem Unterschied der Mittelwerte gleichzusetzen.

7.4. Einzelvorstellung des Langzeitkollektivs

Wie bereits erwähnt, wurde zur Beurteilung der Netzhautschädigung durch Chloroquin die individuelle Verlaufsbeobachtung einer Einordnung der ARDEN-Quotienten in ein Schema mit fixen Grenzwerten vorgezogen. Es empfiehlt sich daher auch bei Betrachtung der Ergebnisse die ENG-Entwicklung jedes Patienten in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Medikation zu verfolgen. Auffällige Befunde der begleitenden Routineuntersuchung wurden, soweit sie nicht durch zusätzliche Erkrankungen eindeutig erklärbar waren, auf CRP-Relevanz hin geprüft.

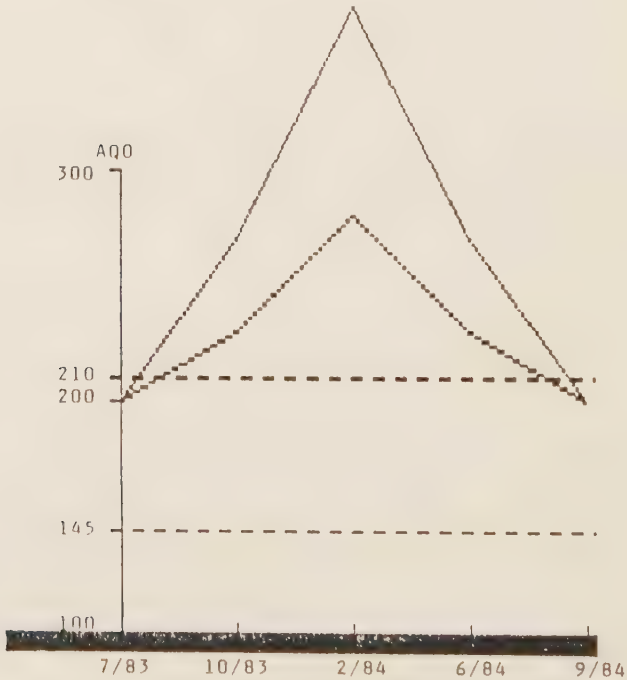
Patient 1 (51 J., w.)

Die Patientin leidet seit 1979 an pcP (progredient chronische Polyarthrititis). Nachdem eine Augenuntersuchung im Februar 83 keinen Anhalt für pathologische Veränderungen ergab, wurde eine Basistherapie mit Resochin 250 mg/die eingeleitet, in deren Verlauf sich weder Visus (1,0/1,0p) noch Farbsinn oder zentrales Gesichtsfeld veränderten.

Auch das erstmals 7/83 abgeleitete EOG zeigte einen Nor-

malbefund. Weitere Kontrollen unter fortgesetzter Medikation ließen bis 2/84 eine stetig steigende Tendenz der ARDEN-Quotienten erkennen. Als der AQ 6/84 wieder das Ausgangsniveau erreichte, fiel eine geringe Pigmentverschiebung der Maculae und eine beidseitige Cornea verticillata I auf. Mangels Krankheitswert dieser Befunde erschien ein Abbruch der Resochintherapie nicht gerechtfertigt.

Entwicklung der ON LINE-AQs:



Patient 2 (31 J., w.)

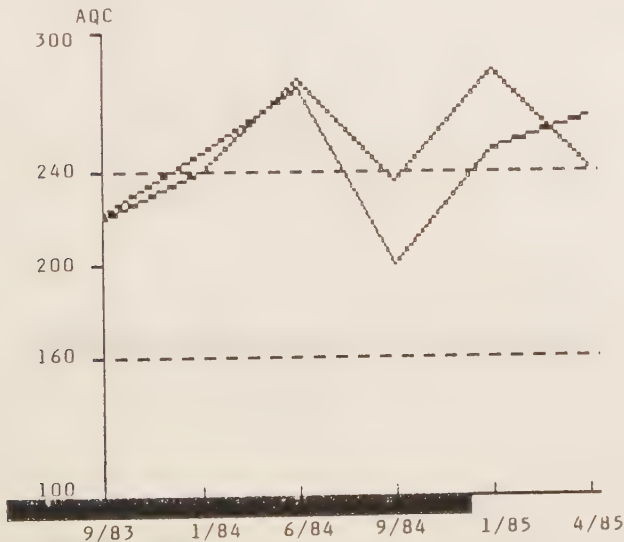
Durch einen niedergelassenen Augenarzt wurde uns die Patientin 9/83 mit Verdacht auf chloroquinbedingte Linsentrübung überwiesen. Seit Anfang 82 erhielt sie aufgrund eines Lupus erythematoses disseminatus täglich 250 mg Resochin.

Bei vollem Visus (1,0/1,0p) waren bds. dezente horizon-

tale Einlagerungen im tiefen Hornhautparenchym zu erkennen. Beide Linsen zeigten strich- und keilförmige coeruleaartige Trübungen der mittleren Schalen. Die angegebene Blendungsempfindlichkeit soll schon vor der Resochintherapie bestanden haben. Nachdem sich keine Hinweise auf eine medikamentöse Schädigung ergaben (EOG, HAITZ, ISCHIHARA und Panel-D-15 o.B., Wallreflex intakt), wurde auf ein Absetzen von Resochin verzichtet und die Patientin weiter beobachtet.

Die Einlagerungen verschwanden zusehends, während der restliche Befund unauffällig blieb. Schließlich erübrigte sich 12/84 aus internistischer Sicht eine Fortsetzung der Chloroquintherapie. Bei einer Nachkontrolle 4/85 fanden wir, von einer reduzierten Tränensekretion abgesehen, wieder normale Verhältnisse vor.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



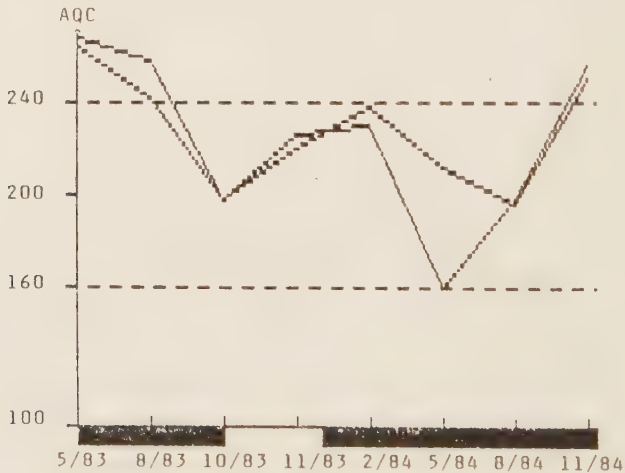
Patient 3 (44 J., w.)

Wegen Lupus erythematosus disseminatus war ein Therapieversuch mit Chloroquin geplant. Die ophthalmologische Voruntersuchung 5/83 ergab bis auf eine Presbyopie keine Auffälligkeiten, so daß die Resochinbehandlung mit 250 mg/die eingeleitet wurde. Visus (1,0/1,0), Fundus, Cornea, aber auch HAITZ und Panel-D-15, blieben während

des gesamten Beobachtungszeitraums unverändert. Die AQS lagen anfangs eher im supranormalen Bereich.

Aus diesem Grund erschien 10/83 bereits ein relatives Absinken der Werte verdächtig und wir empfahlen eine kurzfristige Kontrolle. Als die Patientin nach vierwöchiger Resochinpause erneut untersucht wurde, lagen die ARDfN-Quotienten wieder deutlich höher und die Medikation konnte in halber Dosierung (250 mg jeden 2. Tag) fortgesetzt werden. Vorübergehend verschlechterte sich der EOG-Befund, um 11/84 trotz beibehaltener Therapie die Ausgangsniveaus wieder zu erreichen.

Entwicklung der CEMIDA-AQS:



Patient 4 (45 J., w.)

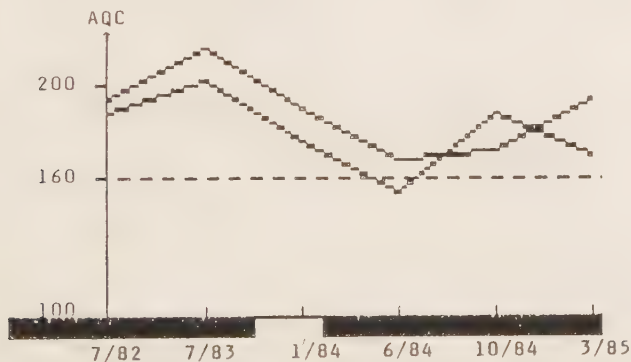
Die seit Ende 81 an pcP leidende Patientin wurde 2/82, vor Beginn einer Resochintherapie (250 mg/die), zur Abklärung ophthalmologischer Kontraindikationen überwiesen. Es ergab sich kein Anhalt für pathologische Veränderungen.

Einen Monat später klagte die Patientin über trübes, verschwommenes Sehen bei nach wie vor unauffälligem Befund. Der hervorragende Visus (1,2/1,2) änderte sich im Verlauf der weiteren Behandlung nicht. Schleiersehen und zeitweises Fremdkörpergefühl wurden auch in der Folgezeit angegeben. Beidseits entwickelten sich hartnäckige, verticillataähnliche Hornhauttrübungen, während

eine begleitende Konjunktivitis sicca nur vorübergehend bestand (7/82). Erst 1/84, nach dreimonatiger Chloroquinpause, hatten sich die cornealen Trübungslinien vollständig zurückgebildet. Bei regelrechtem zentralem Gesichtsfeld bemerkte die Patientin zunehmende Lese-schwierigkeiten, die trotz Fortsetzung der Resochineinnahme im Februar 84 wieder verschwanden.

Insgesamt dürfte der zeitliche Verlauf der ARDEN-Quotienten physiologische Schwankungen widerspiegeln. Ein medikamentös bedingtes Absinken der AQs auf Grenzwerte (6/84) mit anschließender Erholung wäre zu diskutieren, wobei ein direkter Zusammenhang mit der dreimonatigen Resochinpause Ende 83 kaum anzunehmen ist. Die letzte Untersuchung (3/85) erbrachte unter Berücksichtigung von HAITZ, Panel-D-15 und EOG ausschließlich Normalbefunde.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



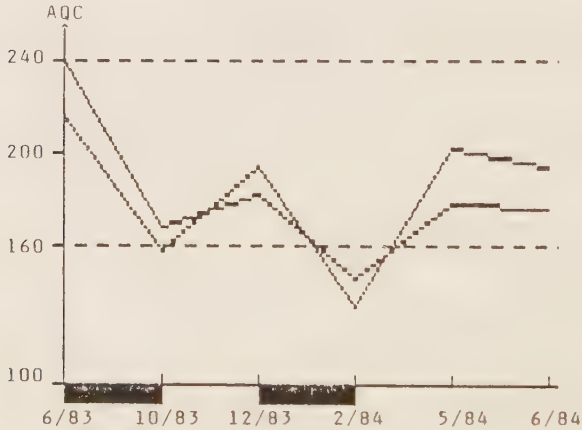
Patient 5 (53 J., m.)

Wegen eines seit 1965 bekannten Lupus erythematoses disseminatus sollte 6/83 ein Therapieversuch mit Chloroquin unternommen werden. Die ophthalmologische Voruntersuchung ergab keine Kontraindikationen: bds. intakter Wallreflex bei Fundus hypertonicus I, Visus 1,25/1,0. Auch eine EOG-Nullmessung verlief unauffällig. Für die gesamte Behandlungsdauer wurde eine Resochindosis von wöchentlich 5 x 250 mg festgelegt.

Bei der ersten Verlaufskontrolle 10/83 zeigte das EOG gute Anpassung an die Hell- und Dunkelfase, im Vergleich zum Vorbefund waren die AQs jedoch deutlich reduziert. Während der folgenden zweimonatigen Therapieun-

terbrechung stiegen die ARDEN-Quotienten wieder auf Normalwerte an (10/83), um nach Fortsetzung der Resochineinnahme noch stärker abzufallen (2/84). Erst die Beendigung der Medikation führte zur schnellen Erholung mit anschließender Stabilisierung der Aqs (5/84).

Entwicklung der CEMIDA-Aqs:



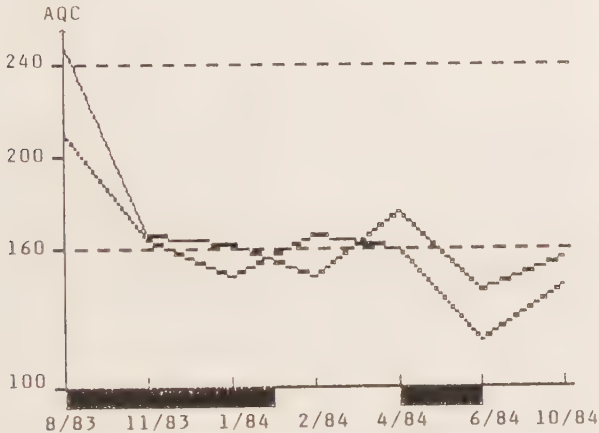
Patient 6 (58 J., w.)

6/83 sollte wegen einer seit vier Monaten bekannten Polyarthritits eine Chloroquintherapie versucht werden. Die Voruntersuchung ergab bis auf vereinzelte, punktförmige Coeruleatrübungen beider Linsen keinen pathologischen Befund. Nach unauffälliger EOG-Eichung 8/83 konnte die Behandlung mit Resochin (250 mg/die) eingeleitet werden. Der gute Visus (0,9p/1,0p) sowie Farbsinn und zentrales Gesichtsfeld wurden während der gesamten Beobachtungsdauer nicht beeinträchtigt.

Bei einer Kontrolle 11/83 war bereits eine Reduktion der ARDEN-Quotienten nachweisbar. Die Patientin wurde auf Quensyl 400 mg/die umgesetzt, ohne daß im folgenden EOG 1/84 eine Verbesserung eintrat. Weil die pcP hervorragend auf diese Medikation ansprach, konnte man sich erst zwei Wochen vor dem nächsten EOG-termin 2/84 zu einer Therapiepause entschließen. Die Aqs waren unverändert niedrig. Als sich 4/84 eine leichte Besserung des EOG-Befundes andeutete wurde Quensyl in vermindelter Dosierung (200 mg/die) erneut verabreicht. Wieder sanken die Aqs (6/84), in der Hornhaut war bds. eine beginnende

de STÄHLISCHE Linie erkennbar und den Maculae fehlte der Wallreflex. 10/84, vier Monate nach Therapieende, zeigte das EOG schließlich steigende Tendenz.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



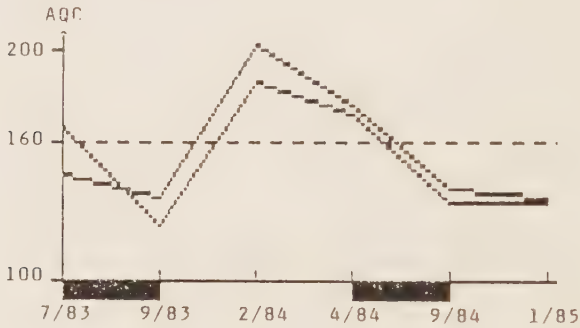
Patient 7 (42 J., m.)

7/83 wurde der Patient wegen beabsichtigter Chloroquintherapie (250 mg/die) bei einjähriger "Rheuma"-Anamnese zur Voruntersuchung überwiesen. Bei vollem Visus (bds. 1,0) zeigte sich im HAITZ rechts ein Defekt für Blau, links ein peripherer Ausfall aller Farben. Der ISCHIHARA-Test wies beidseits auf eine Rot-Grün-Schwäche hin, während der Panel-D-15 regelrecht ausfiel. Die obligatorische EOG-Eichung erbrachte ein niedriges Ausgangsniveau.

Zwei Monate später waren die AQs weiter abgefallen. Der Patient gab jetzt an, Resochin seit April 83 außerdem zur Malaria prophylaxe (500 mg pro Woche) benutzt zu haben. Wir rieten zur Unterbrechung der Chloroquineinnahme. Nach fünfmonatiger Pause hatte sich 2/84 das EOG auf Normalwerte erholt. Gegen eine erneute Chemoprophylaxe während eines Auslandsaufenthalts von Mai bis September 84 bestand kein Einwand. Die anschließend durchgeführte Kontrolluntersuchung (9/84) ergab deutlich reduzierte AQs, die trotz fehlender Medikation auch 1/85 noch keine Verbesserung erkennen ließen. Gleichzeitig war in den Maculae, links stärker als rechts, eine zarte Pigmentumschichtung erkennbar. ISCHIHARA, HAITZ und

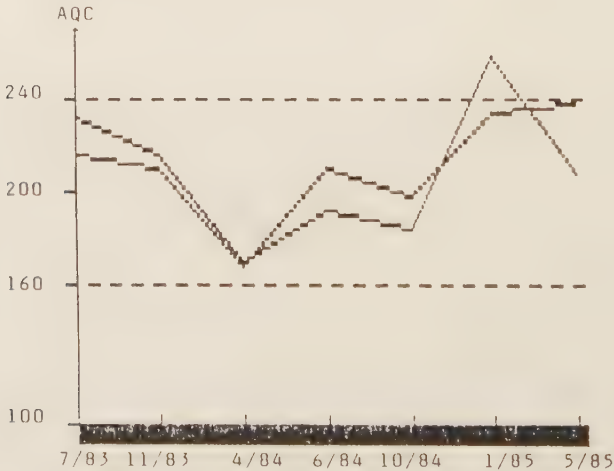
OCTOPUS lieferten dagegen Normalbefunde. 3/85 schließlich waren auch die Maculae wieder normal konfiguriert.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



Patient 8 (26 J., w.)

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



Die Patientin war uns wegen rheumatischer Episkleritis rechts bei MCTD (mixed connective tissue disease) bekannt. 7/83 sollten eventuelle Kontraindikationen einer Chloroquintherapie abgeklärt werden. Bei ausgezeichnet-

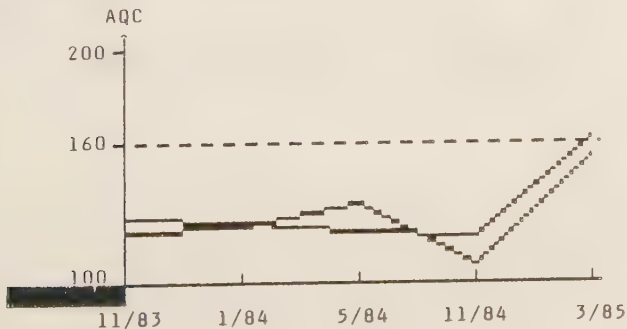
tem Visus (1,2/1,0) konnten auch unter Berücksichtigung von Farbsinn, zentralem Gesichtsfeld und EOG keine krankhaften Befunde erhoben werden. Die anschließende, fast zweijährige Dauertherapie mit 250 mg Resochin täglich zeigte bis auf ein kurzfristiges, relatives Absinken der AQs im April 84 keinerlei Nebenwirkung.

Patient 9 (70 J., w.)

Zur ersten Augenuntersuchung wurde die Patientin nach fünfjähriger Dauertherapie mit 125 mg Resochin/die im Oktober 83 vorgestellt. Der Visus lag bei 0,4/0,4p (Retinometer bds. 0,63). Neben einer beidseitigen Keratitis sicca wies die Hornhaut schweifartige, subepitheliale Einlagerungen auf. Den Maculae fehlte der Wallreflex, sie zeigten zarte Aufhellungen und Pigmentverschiebungen. Im zwei Wochen später abgeleiteten ERG konnte eine gute retinale Antwort mit auffallend breitem B-Komplex registriert werden, das EOG fiel deutlich pathologisch aus. Auf unsere Empfehlung hin wurde Resochin sofort abgesetzt.

Unveränderter Fundus und weiterhin schlechter Visus (0,3p/0,3) kennzeichneten die Kontrolluntersuchung Anfang 84, während ein Panel-D-15 Test fehlerlos absolviert wurde. Auch in den folgenden EOG-Ableitungen (1/84, 5/84, 11/84) deutete sich keine Erholung der AQs an. Erst 3/85 kam es wieder zu einem eindeutigen Anstieg der ARDEN-Quotienten. Dagegen boten Hornhaut und Fundus nach wie vor das gleiche Bild. Zudem klagte die Patientin über schlechtes Sehen, besonders im Nahbereich (Visus 0,4/0,5).

Entwicklung der CEMIDA-AQs:

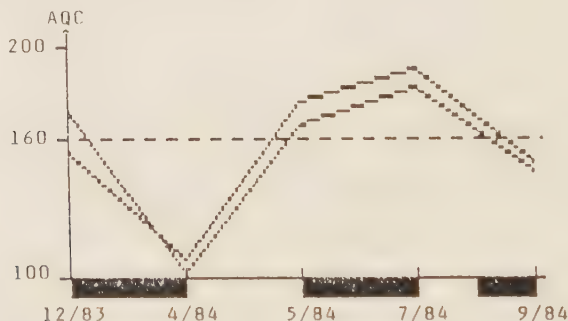


Patient 10 (55 J., w.)

12/83 wurde wegen Lupus erythematoses eine Chloroquintherapie vorgeschlagen. In der ophthalmologischen Erstuntersuchung fiel bei gutem Visus (0,8/0,8) lediglich eine beidseits angedeutete STÄHLISCHE Linie der Hornhaut auf, wie sie auch unter Chloroquineinnahme beobachtet wird. Die Therapie konnte mit 400 mg/die Quensyl (Hydroxychloroquin) eingeleitet werden.

Schon 4/84 zwangen deutlich pathologische AQs zu engmaschigeren Kontrollen. Nach vierwöchiger Chloroquinpause war im EOG eine deutliche Erholung erkennbar, die sich trotz erneuter Medikation bis 7/84 fortsetzte. Anschließend konnte dermatologischerseits vorübergehend auf Quensil verzichtet werden. 9/84, drei Wochen nach Wiederaufnahme der Therapie, empfahlen wir wegen reduzierter AQs eine Dosisverminderung. Visus (1,0/1,0p) und Farbsinn erschienen zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Bei beidseits intaktem Wallreflex deutete sich rechts eine minimale Aufhellung nasal der Makula an. Einen Monat später wurde Chloroquin durch Kortikoide ersetzt.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



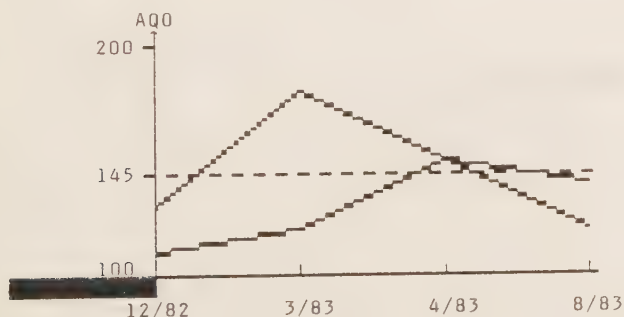
Patient 11 (75 J., w.)

Seit 1/70 hatte die Patientin kontinuierlich Chloroquinpräparate eingenommen, die erst 6 Jahre später wegen Augenflimmerns und Gleichgewichtsstörungen abgesetzt wurden. Da eine Wiederaufnahme dieser seinerzeit erfolgreichen pcP-Therapie vorgesehen war, sollten durch eine ophthalmologische Basisuntersuchung (10/82) bereits eingetretene Netzhautschäden ausgeschlossen werden. Bei

regelrechtem Fundus und guter Sehschärfe (0,8/0,8) fiel im HAITZ-Test ein Skotom für blaue Marken auf. Während die ISCHIHARA-Tafeln problemlos erkannt wurden, waren im desaturierten Panel-D-15 zwei Fehler nachzuweisen. Mangels eindeutiger Kontraindikationen wurde schließlich eine tägliche Resochindosis von 250 mg verabreicht.

Zwei Monate später erschien die Cornea bds. etwas getrübt, die Linse transparenzgemindert. Bei nach wie vor regelrechten Makulae war der Visus auf 0,5/0,4 abgesunken. Das erstmals abgeleitete EOG zeigte deutlich subnormale Aqs. Von einer Fortsetzung der Chloroquintherapie wurde daher dringend abgeraten und die Entwicklung der ARDEN-Quotienten bis 8/83 weiter verfolgt. Abgesehen von kleineren Schwankungen war dabei keine tendenzielle Verbesserung mehr zu beobachten, so daß wir von einem bleibenden Resochinschaden ausgehen müssen. Dennoch konnte 4/83 wieder ein Visusanstieg auf 1,0/0,8 verzeichnet werden, der Farbsinn aber war stark beeinträchtigt.

Entwicklung der ON LINE-Aqs:



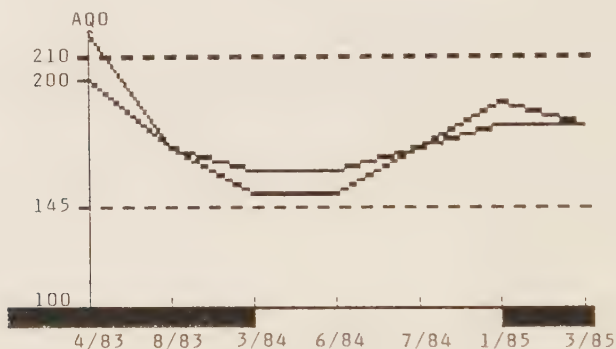
Patient 12 (74 J., w.)

Wegen einer seit Anfang 1980 bekannten chronischen Polyarthritidis erhielt die Patientin ab 11/80 Chloroquindiphosphat (Resochin 250 mg/die). Die Voruntersuchung ergab einen Visus von 0,8/0,1 bei Amblyopie links. Rechts zeigte die Hornhaut eine zarte parazentrale Stippung, links baumartige Einlagerungen. In der Nähe der Makula fielen bds. kleine Narben an den Gefäßenden auf (Z.n. RCS).

Wegen Besserung des internistischen Befundes erübrigte

sich 5/81 die Resochintherapie für mehr als ein Jahr. Zu diesem Zeitpunkt wurden im nur rechts durchführbaren HAITZ-Test alle Marken erkannt. Bei Wiederaufnahme der Chloroquinmedikation 8/82 stand dagegen einer unauffälligen Farbsinnprüfung nach ISCHIHARA ein Grünskotom im HAITZ gegenüber. Erst im März 84 mußte aufgrund einer unruhigen EOG-Ableitung mit subnormalen AQs die Therapie unterbrochen werden. Die ARDEN-Quotienten erholten sich bis 1/85 deutlich, so daß kein Einwand gegen eine erneute Resochingabe bestand. Auch die Kontrolluntersuchung 3/85 wies auf eine Stabilisierung der AQs hin.

Entwicklung der ON LINE-AQs:

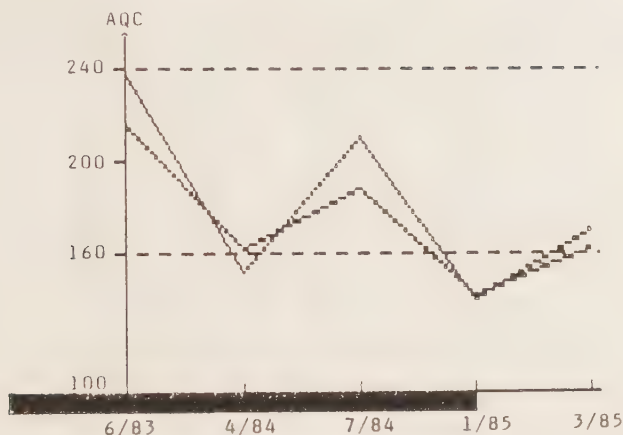


Patient 13 (48 J., w.)

Die seit 1980 an pcP leidende Patientin wurde uns 5/83 zur Basisuntersuchung vor geplanter Chloroquinbehandlung überwiesen. Außer einer Amblyopie links (Visus: 0,9/0,4) fielen keine pathologischen Veränderungen auf. Insbesondere waren ISCHIHARA wie HAITZ o.B. und die Wallreflexe intakt. Einer Resochintherapie (250 mg/die) stand daher nichts entgegen.

STÄHLISCHE Linien der Cornea waren bereits 6/83 bds. erkennbar, das EOG zeigte einen Normalbefund. Nach initialem Absinken (4/84) erholten sich die AQs unter Beibehaltung der Therapie wieder (7/84). Da die nächste Verminderung der ARDEN-Quotienten (1/85) aber mit Visusverfall (0,5p/0,4) und geringer Pigmentumschichtung beider Maculae einherging, nahmen wir eine toxische Schädigung an und rieten zum Absetzen von Resochin. Zwei Monate später konnten wir ein Ansteigen der AQs bis in den unteren Normbereich verzeichnen.

Entwicklung der CEMIDA-AQs:



7.5. Veränderung der ARDEN-Quotienten nach mindestens einjähriger Chloroquintherapie

Der Einfluß langfristiger Chloroquinmedikation auf das Elektrokulogramm ist aus groß angelegten Studien bekannt (13, 34, 39, 40, 44). Eine Reduktion der ARDEN-Quotienten gilt als erwiesen, wenngleich bis heute kein signifikanter Zusammenhang zwischen Einnahmedauer (Totaldosis) und Ausmaß des AQ-Verfalls beobachtet wurde.

Aus unserem Krankengut wurden, von 13 über mehrere Jahre beobachteten Patienten (Gruppe III), lediglich 7 länger als ein Jahr kontinuierlich mit Chloroquin behandelt. In den übrigen Fällen mußte der zunehmenden AQ-Alteration durch kontrollierte Therapiepausen oder vorzeitiges Absetzen des Medikaments begegnet werden. Es sind daher nur eingeschränkte Aussagen über die Wirkung einer Dauertherapie auf den ARDEN-Quotienten möglich.

Seite 86 zeigt das Ergebnis des einseitigen WILCOXON-Paardifferenztests. Nach Auswertungsverfahren getrennt wurden die AQs zu Beginn und am Ende der Medikation miteinander verglichen. Der Übersichtlichkeit halber sind nur die Differenzen dargestellt, wobei positives Vorzeichen Anstieg, negatives Vorzeichen entsprechend Absinken des AQ bedeutet. Aus einem Vergleich der kleineren Rangsumme (R_+) mit dem kritischen Wert (R_k), der durch die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und die Anzahl der von 0 verschiedenen Differenzen bestimmt

wird (RAMM (43), Tab. 6), resultiert:

Eine Verminderung der ARDEN-Quotienten im Verlauf der Langzeittherapie läßt sich anhand von CEMIDA- ($R+ = 3,5 < 8 = R_k$) und ONLINE-Verfahren ($R+ = 0 < 17 = R_k$) für unser Patientengut bestätigen. Die KLASSISCHE Methode ($R+ = 23 > 15 = R_k$) erlaubt dagegen keine Aussage.

```

*****
*
*   Mediane der AQ-Reduktion nach mehr als einjäh-
*   riger nicht unterbrochener Chloroquintherapie
*
*****
*
*   CEMIDA                - 23
*   ON LINE               - 35
*
*****

```

widerlegen ist, weisen CEMIDA- ($R^- = 32 < 67 = R_k$) und ON LINE-Verfahren ($R^- = 41,5 < 53 = R_k$) einen Anstieg der ARDEN-Quotienten während einer dreimonatigen Chloroquinpause nach.

```

*****
*
*   Mediane des AQ-Anstiegs während
*   einer dreimonatigen Therapiepause
*
*****
*
*   CEMIDA                      + 23
*   ON LINE                     + 20
*
*****

```

7.7. Initiale Kurzzeitwirkung von Chloroquin

Das schnelle Ansprechen der ARDEN-Quotienten auf Therapiepausen deutet auf einen direkten Zusammenhang zwischen Medikamentenkonzentration im Pigmentepithel und reversibler Funktionsstörung (AQ-Verfall) hin. Der Chlo-roquineinfluß sollte sich also im EOG schon nach kurzzeitiger uvealer Anreicherungsphase demonstrieren lassen. 31 Patienten (Gruppe II), die sich bereits vor Beginn der Resochintherapie einer individuellen EOG-Eichung unterzogen hatten, fanden sich drei Monate später zu einer Vergleichsmessung ein. Für den einseitigen WIL-COXON-Test (S. 89) wurden lediglich die Veränderungen der AQs im Vergleich zum Vorbefund dargestellt.

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gelingt der Nachweis einer AQ-Reduktion im Verlauf der ersten drei Behandlungsmonate für alle Auswertungsmethoden;

CEMIDA : R+ = 505,5 < 595 = Rk
ON LINE : R+ = 392 < 446 = Rk
KLASSISCH: R+ = 580,5 < 690 = Rk

```

* * * * *
*
*   Mediane der AQ-Verminderung nach
*   dreimonatiger Resochineinnahme
*
* * * * *
*
*   CEMIDA           - 30
*   ON LINE          - 20
*   KLASSISCH        - 29,5
*
* * * * *

```

 * Wilcoxon-Test auf initiale Kurzzeitwirkung von *
 * Chloroquin *
 * *****

R+	Diff. AQK	R-	*	R+	Diff. AQK	R-	*	R+	Diff. AQK	R-
	-3	4.5	*		-20	20	*		4.5	3
	-40	38	*		-30	33.5	*		-83	55
	-35	34	*		-10	5	*		-14	15.5
	-39	36.5	*		0		*		-11	13
33	34		*	20	20		*	2	1	
39	41		*	20	20		*		-9	11
	-65	51	*	20	-30	33.5	*		-31	31.5
	-67	52	*		-20	20	*		-45	39.5
	-4	6.5	*		0		*	9	8	
	-54	48	*		-50	42.5	*		-59	47.5
	-32	32	*		-20	20	*		-56	45
	-3	4.5	*		-10	5	*		-56	45
	*		*		-10	5	*		-59	47.5
	-73	54	*		-20	20	*		-70	53
	-22	23	*		*		*		-38	36
	-9	11	*		*		*		-36	34.5
56	143		*	49	120		*	54	79	
45.5	53		*	48	90		*	19.5	19	
2	1		*		-20	20	*		-1	2
	-16	19	*	5	10		*		-1	2
	-6	9.5	*		0		*		-14	15.5
	*		*		-80	46.5	*		-66	51
	5		*		-80	46.5	*	50	62	
8	5		*		-10	5	*	6	35	
40.5	44		*	20	20		*	33	61	
30.5	31		*	33.5	30		*	49	56	
	-47	42	*		-10	5	*		-85	57
	-70	53	*		-50	42.5	*		-90	
	*		*		-10	5	*		*	
	*		*		-20	20	*		*	
40.5	44		*	44.5	60		*	45	56	
48	54		*		0		*	39.5	45	
	-52	44	*		-40	39	*		-44	38
	-20	20.5	*		-20	20	*		-24	23
43	22		*	33.5	30		*	29	29	
30.5	31		*		0		*	34.5	36	
16.5	13		*	20	20		*		-47	41
12.5	10		*		0		*	18	17	
	-30	28.5	*	33.5	30		*		-49	42
	-23	25.5	*		-40	39	*		-26	25.5
	-54	48	*		-20	20	*		-157	59
	-53	45.5	*		-40	39	*		-205	60
	-20	20.5	*		-10	5	*		-8	9
	-24	27	*		-20	20	*		-25	24
	-11	14	*		-20	20	*	21.5	22	
	-1	2	*	20	20		*	58	98	
	-10	12.5	*		-20	20	*		-8	9
25.5	23		*	5	10		*	27.5	27	
	-49	43	*		-30	33.5	*		-67	52
	-39	36.5	*		-60	44.5	*		-14	15.5
	-37	35	*		-40	39	*		-26	25.5
	0		*		0		*	12	10	
	-59	50	*		-20	20	*		-22	21.5
	-80	55	*		-40	39	*		-27	27.5
9.5	6		*	20	20		*		-14	15.5
	-13	16.5	*		-20	20	*		-30	30
	-1	2	*		0		*		-3	4.5
	-22	23	*		-20	20	*		-7	7
28.5	30		*		0		*	37	43	
16.5	13		*		0		*	31.5	31	
	-4	6.5	*		0		*		-19	19.5
	-13	16.5	*	20	20		*		-53	43
505.5		1090.5		392		833		580.5		1249.5

8. DISKUSSION

Eigene EOG-Untersuchungen chloroquintherapierter Patienten konnten eine signifikante Reduktion der ARDEN-Quotienten schon innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate nachweisen. Im Mittel hielt die AQ-Verminderung für den gesamten Zeitraum einer kontinuierlichen Medikation unverändert an. Ein weiteres Absinken in den pathologischen Bereich oder Wiederansteigen der Potentiale trotz beibehaltener Medikation wurde vergleichsweise selten beobachtet. Eingelegte Therapiepausen hatten eine deutliche Erholung der Meßwerte zur Folge.

Alles weist auf eine Parallelität zwischen EOG-Verlauf und akutem Intoxikationszustand des Pigmentepithels beziehungsweise indirekter Affektion der Rezeptoraußenglieder hin. Im Gegensatz zur eigentlichen Chloroquinretinopathie scheint es sich dabei um ein reversibles Geschehen, eine vorübergehende metabolische Funktionsstörung zu handeln. Entscheidend ist freilich nicht der Plasmaspiegel von Chloroquin, sondern in erster Linie die Konzentration des Medikaments in den uvealen Depots. Diese Speicherung erklärt die teilweise erheblichen Latenzzeiten, die zwischen An- und Absetzen von Chloroquin und einer entsprechenden Veränderung des ARDEN-Quotienten verstreichen. Die AQ-Reduktion könnte damit als Maß der individuell variierenden Akkumulation von Chloroquin im Pigmentepithel dienen.

Klinisch wird gerade die Anreicherung und lange Verweildauer zum Hauptproblem. So kann durch Anlage großer Speicher auch nach Beendigung der Medikamenteneinnahme die Schädigung der Netzhaut noch jahrelang unbeeinflussbar fortschreiten, wie Fälle von verzögertem CRP-Beginn eindrucksvoll beweisen. Andererseits ist bis heute keine wirksame Therapie der manifesten Chloroquinretinopathie bekannt. Die Prognose ist zweifelhaft, da die Erkrankung in jedem Stadium sistieren oder in vollständiger Atrophie von Pigmentepithel und abhängigen Photorezeptoren enden kann.

Einzig sinnvoll erscheinen daher prophylaktische Maßnahmen zur Begrenzung der Akkumulation von Chloroquin im Pigmentepithel. Da die entsprechende Medikamentenkonzentration in vivo weder direkt bestimmbar ist, noch mit dem Plasmaspiegel korreliert, bietet sich eine Abschätzung über die resultierende Funktionsstörung (EOG) an.

Zwar wurde bei Gesamtmengen von weniger als 100 g Chloroquin bisher keine Retinopathie beobachtet, einer Schwellendosis ist aber dieser Wert keinesfalls gleichzusetzen. Vielmehr besteht Einvernehmen darüber, daß das CRP-Risiko mit der Totaldosis steigt. Im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen ist deshalb auf frühe-

sie EOG-Veränderungen zu achten, um toxisch wirkende Konzentrationen rechtzeitig erfassen und mittels kontrollierter Einnahmepausen senken zu können.

Diagnostisch wird die Situation dadurch kompliziert, daß erste Veränderungen der ARDEN-Quotienten (10-20 %) innerhalb der inter- an der Grenze zur intraindividuellen Variabilität liegen. Sie sind damit bei isolierter EOG-Beurteilung nach allgemein gültigen Schemata (AQ unter 185 = pathologisch) nicht zu erkennen. Einen Ausweg eröffnet die EOG-Verlaufsbeobachtung, die sich eine erheblich geringere physiologische Schwankungsbreite der ARDEN-Quotienten derselben Person zunutze macht. Nach Eichung des EOG sind AQ-Alterationen zwischen 10 und 20 % als kontrollbedürftig, Abweichungen von mehr als 20 % als eindeutig zu werten.

Die Ergebnisse lassen eine höhere Sensibilität von CEMIDA- und ON LINE- gegenüber der KLASSISCHEN Methode vermuten. Daraus eine Überlegenheit einzelner Verfahren abzuleiten wäre sicher voreilig. So hat die Bevorzugung des CEMIDA-Systems eher praktische Gründe: Es ist im Gegensatz zur ON LINE-Auswertung standardisiert und schützt durch Mittelung des Lichtanstiegs über eine Ausgleichsgerade besser als das KLASSISCHE Verfahren vor einer Verfälschung des ARDEN-Quotienten durch wenige atypische Meßwerte.

Dagegen konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß auf unterschiedliche Weise bestimmte AQs keinesfalls direkt vergleichbar sind. Sollte also im Verlauf einer EOG-Serie die automatisierte CEMIDA-Auswertung unmöglich sein, ist der aktuelle ON LINE-AQ anhand des jeweiligen ON LINE-Vorbefunds zu beurteilen. Falls ein solcher nicht verfügbar ist, muß der festgestellte Median der Differenzen beider Verfahren berücksichtigt werden.

Die praktizierte Vorgehensweise einer von der AQ-Entwicklung abhängig gemachten intermittierenden Chloroquintherapie hat sich als CRP-Prophylaxe bewährt: An 13 Langzeitpatienten konnte kein Fall von manifester Chloroquinretinopathie beobachtet werden. Lediglich bei Patient 11 ist eine irreversible Netzhautschädigung, obwohl bisher nur elektrophysiologisch zu verifizieren, nicht auszuschließen. Er konnte erst nach sechsjähriger, nicht überwachter Resochintherapie ophthalmologisch untersucht werden. Aufgrund des erhobenen, hochpathologischen EOG-Befunds wurde das Medikament sofort abgesetzt und die Entwicklung der ARDEN-Quotienten weiter beobachtet. Dabei zeichnete sich keine Erholung ab, so daß entweder von einer erheblichen Depotbildung mit fortgesetzter Intoxikation oder einem irreversiblen Schaden von Pigmentepithel/Rezeptoraußengliedern auszugehen ist.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Inzidenz von 13 % gilt die Chloroquinretinopathie als der häufigste medikamentös induzierte Netzhautschaden. Eine wirksame Therapie der manifesten Erkrankung, die bis zur vollständigen Erblindung fortschreiten kann, ist bis heute unbekannt.

Von besonderer Bedeutung für die Prophylaxe ist dabei eine Speicherung des Medikaments in den pigmentierten Geweben des Auges. Ziel ophthalmologischer Kontrollen muß daher die rechtzeitige Begrenzung des entstehenden Depots sein.

Als geeignetes Instrument erwies sich das EOG, das über Messung des aktuellen Intoxikationszustands von Pigmentepithel und Rezeptoraußengliedern Rückschlüsse auf die Akkumulation zuläßt.

Dabei komplizieren mehrere Faktoren die Beurteilung des EOG-Befunds: Eine breite interindividuelle Streuung der Meßwerte schon vor Beginn der medikamentösen Therapie und die zusätzliche Abhängigkeit des Normalbereichs von der EOG-Auswertungsmethode. Letzteres konnte durch den Nachweis verfahrensspezifischer Differenzen bei Parallelbestimmung der ARDEN-Quotienten (CEMIDA, ON LINE oder KLASSISCH) geklärt werden.

Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen kann zur Prophylaxe der Chloroquinretinopathie nachstehendes Vorgehen empfohlen werden:

- a. Individuelle EOG-Eichung vor Therapiebeginn zur Erhöhung der Sensibilität.
- b. Regelmäßige Kontrolle der ARDEN-Quotienten in dreimonatigen Abständen, soweit möglich unter Anwendung des gleichen Auswertungsverfahrens.
- c. Sofortiges Absetzen von Chloroquin bei AQ-Vermin-
derung um mehr als 20 %.
Bei Reduktionen zwischen 10 und 20 % erneute Kontrolle nach einem Monat unter Beibehaltung der Medikation. Therapiepause sofern sich die negative Tendenz bestätigen sollte.
- d. Fortgesetzte Beobachtung der EOG-Entwicklung bis zum Wiedererreichen der Ausgangswerte.
- e. Neuer Therapieversuch in verminderter Dosierung.
- f. Zeichnet sich keine Erholung der ARDEN-Quotienten ab, ist eine weitere Chloroquingabe kontraindiziert.

10. ANHANG: ARDEN-QUOTIENTEN DES LANGZEITKOLLEKTIVS

Zeichenerklärung: AQC: CEMIDA-
 AQO: ON LINE-
 AQK: KLASSISCHER ARDEN-Quotient
 * : keine Auswertung möglich

Patient 1

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
7/83	209/213	200/200	252/304
10/83	263/256	230/270	284/340
2/84	*	280/370	387/1020
6/84	318/318	230/270	329/329
9/84	*	200/200	530/392

Patient 2

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
9/83	221/223	190/220	242/252
1/84	241/249	190/200	258/266
6/84	280/276	220/190	274/263
9/84	237/200	180/180	238/219
1/85	285/250	220/200	293/268
4/85	243/265	*	281/278

Patient 3

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
5/83	265/268	*	307/315
8/83	243/259	230/200	269/279
10/83	198/198	180/180	248/232
11/83	226/220	180/180	243/214
2/84	231/238	200/200	251/212
5/84	161/213	180/190	178/231
8/84	198/196	*/180	*
11/84	256/250	*	*/260

Patient 4

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
7/82	194/188	*	*
7/83	216/203	180/200	212/196
1/84	191/177	180/170	191/191
6/84	168/155	180/150	179/166
10/84	173/188	160/150	169/196
3/85	194/171	170/170	204/196

Patient 5

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
6/83	*/241	190/200	286/227
10/83	158/168	180/180	264/194
12/83	194/183	200/160	220/209
2/84	135/146	150/170	174/204
5/84	202/179	160/160	216/200
6/84	195/177	150/150	218/218

Patient 6

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
8/83	248/210	230/200	305/187
11/83	167/165	150/150	239/249
1/84	162/148	170/150	233/194
2/84	148/167	140/160	174/190
4/84	176/161	*	197/189
6/84	142/121	120/110	1065/167
10/84	175/144	150/130	170/158

Patient 7

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
7/83	*	130/150	*
9/83	*/125	120/130	334/171
2/84	203/186	180/140	246/210
4/84	177/172	170/170	196/223
9/84	141/134	130/130	179/152
1/85	136/135	100/140	162/156

Patient 8

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
7/83	232/216	200/200	250/238
11/83	216/210	210/200	249/224
4/84	171/168	160/180	204/190
6/84	193/210	180/180	229/230
10/84	184/198	190/180	231/217
1/85	259/235	180/190	265/265
5/85	209/238	170/190	223/278

Patient 9

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
11/83	129/123	130/120	158/152
1/84	126/124	120/160	143/174
5/84	123/134	120/160	139/158
11/84	120/109	110/100	123/124
3/85	162/154	170/200	214/202

Patient 10

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
12/83	155/173	130/170	228/237
4/84	108/103	120/120	143/147
5/84	176/166	160/150	*
7/84	190/182	150/160	190/203
9/84	150/146	150/130	163/160

Patient 11

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
12/82	114/111	130/110	260/262
3/83	*	180/120	*/4450
4/83	*	150/150	1800/1440
8/83	129/128	140/120	164/162

Patient 12

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
4/83	* /	200/220	*
8/83	201/*	170/170	336/319
3/84	*	150/160	*/6550
6/84	135/*	150/160	257/2230
7/84	*	140/230	423/293
1/85	*/177	150/130	218/206
3/85	*	180/180	*

Patient 13

Zeitpunkt	AQC	AQO	AQK
6/83	238/*	230/200	255/368
4/84	153/163	160/140	166/177
7/84	210/188	*	220/188
1/85	141/143	130/140	166/167
3/85	171/163	180/150	178/169

II. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADLAKHA, D., (et al.), "Electrodiagnosis in Drug-Induced Disorders of the Eye," Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom, 87, 267 - 284, London (1967)
2. ALEXANDRITIS, E., "Extraretinal Influences on the EOG Potential," in 55., 86 - 93
3. ARDEN, G. B., BARRADA, A., KRISLY J. H., "New Clinical Test of Retinal Function Based upon the Standing Potential of the Eye," British Journal of Ophthalmology, 46, 449 - 467, London (1962)
4. BABEL, J., (et al.), Ocular Electrophysiology, Thieme, Stuttgart (1977)
5. BEHRMAN, J., MUSHIN, A., "Electrodiagnostic Findings in Quinine Amblyopia," British Journal of Ophthalmology, 52, 925 - 928, London (1968)
6. BERNSTEIN, H., (et al.), "The Ocular Deposition of Chloroquine," Investigative Ophthalmology, 2, 384 - 392, St. Louis (1963)
7. BÜKE, W., (et al.), "Zur Frage der Chloroquin-schädigung des Auges," Klinische Monatsblätter Augenheilkunde, 151, 617 - 633, Enke, Stuttgart (1967)
8. BRÜCKNER, R., "Frühdiagnose medikamentöser Schäden von Netzhaut und Sehnerv," Ophthalmologica, 158, 245 - 272, Karger, Basel (1969)
9. BURNS, R. P., "Delayed Onset of Chloroquine Retinopathy," The New England Journal of Medicine, 275, 693 - 696, Boston (1966)
10. CAMBIAGGI, A., "Unusual Ocular Lesions in a Case of Systemic Lupus Erythematosus," Archives of Ophthalmology, 57, 451 - 453, Chicago (1957)
11. CARR, R. E., (et al.), "Ocular Toxicity of Antimalarial drugs," American Journal of Ophthalmology, 66 (4), 738 - 743, Chicago (1968)
12. DAME, L. R., "The Effects of Atabrine on the Human Visual System," American Journal of Ophthalmology, 29, 1432 - 1434, Chicago (1946)

13. DARNAUD, B., (et al.), "Electrophysiologie oculaire et antipaludeens de synthese," Annales de medicine interne, 132 (6), 362 - 366, Masson, Paris (1981)
14. ELLSWORTH, R. J., ZELLER, R. W., "Chloroquine (Aralen)-Induced Retinal Damage," Archives of Ophthalmology, 66, 269 - 272, Chicago (1961)
15. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W., (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 4. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim - Wien - Zürich (1983)
16. FRANCOIS, J., (et al.), "Retinopathie chloroquinique," Bulletin de la Societe Belge d'ophtalmologie, 160 (2), 581 - 590, Brüssel (1972)
17. FRANCOIS, P., (et al.), "Les signes d'atteinte retinienne commandant l'arret des antipaludeens de synthese," Bulletin des Societes d'Ophtalmologie de France, 86, 158 - 163, Paris (1973)
18. FREYLER, H., Augenheilkunde für Studium, Praktikum und Praxis, Springer, Wien - New York (1985)
19. FÜLGRAFF, G., PALM, D., (Hrsg.), Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie, 4. Aufl., Fischer, Stuttgart - New York (1982)
20. HECKENLIVEY, J. R., DEIDRE, M., LEVY, J., "Chloroquine Retinopathy," American Journal of Ophthalmology, 89 (1), 150 - 151, Chicago (1980)
21. HEIDENSLEBEN, E., "Nebenwirkungen am Auge bei der Resochinbehandlung," Acta Ophthalmologica, 44, 361 - 366, Wunksgaard, Copenhagen (1966)
22. HEINTZ, R. (Hrsg.), Erkrankungen durch Arzneimittel, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1978)
23. HENKES, H. E., DEUTMAN, A. F., "Electrodiagnostic Procedures in Drug-Induced Ocular Diseases," Documenta Ophthalmologica, 34, 209 - 219, Zürich (1973)
24. HENKIND, P., ROTHFIELD, N. F., "Ocular Abnormalities in Patients Treated with Synthetic Antimalarial Drugs," The New England Journal of Medicine, 269, 433 - 439, Boston (1963)

25. HOBBS, H. E., SORSBY, A., FREEDMAN, A., "Retinopathy Following Chloroquine Therapy," *Lancet*, 2, 478 - 480, London (1959)
26. HOCHGESAND, P., ROMPF, H. J., "The Influence of Drugs on the Electro-Oculogram," in 54., 102 - 108
27. HOCHGESAND, P., SCHICKETANZ, H. K., "The Usefulness of the Electro-Oculogram as Clinical Test," in 55., 94 - 98
28. HOCKWIN, O., KOCH, H.-R., *Arzneimittelnebenwirkungen am Auge*, Fischer, Stuttgart - New York (1977)
29. JAEGER, W., "Erworbene Farbensinnstörungen als Nebenwirkungen von Medikamenten," *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*, 170 (3), 453 - 460, Enke, Stuttgart (1977)
30. JESS, A., *Graefe's Archiv für Ophthalmologie*, 104, 48 - 51, Berlin (1921)
31. JÜNEMANN, G., SCHULZE, J., "Elektroretinographische Untersuchungen zur Entstehung der Chinin- bzw. Resochin-Retinopathie," *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*, 152, 562 - 566, Enke, Stuttgart (1968)
32. KELSEY, J. H., "Variations in the Normal Electro-Oculogram," *British Journal of Ophthalmology*, 51, 44 - 49, London (1967)
33. KROGH, E., "Inter- and Intraindividual Variation of the EOG," in 55., 115 - 118
34. KOLB, H., "Electro-Oculogram Findings in Patients Treated with Antimalarial Drugs," *British Journal of Ophthalmology*, 49, 573 - 590, London (1965)
35. KRILL, A. I., POTTS, A. H., JOHANSON, C. E., "Chloroquine Retinopathy. Investigation of Discrepancy between Dark Adaptation and Electroretinographic Findings in Advanced Stages," *American Journal of Ophthalmology*, 71, 530 - 543, Chicago (1971)
36. LAWWILL, I., APPLETON, B., ALISTAIR, I., "Chloroquine Accumulation in Human Eyes," *American Journal of Ophthalmology*, 65, 530 - 532, Chicago (1968)

37. MILLER-RUGE, W., "Die Morphologie der experimentellen Chloroquinretinopathie des Kaninchens," *Ophthalmologica*, 150, 127 - 137, Karger, Basel (1965)
38. NIEMLYER, G., "c-Waves in Intracellular Responses from the Pigment Epithelium in the Cat," in 55., 68 - 74
39. PARIZOT, H., "L'intoxication oculaire par la chloroquine et ses derives," *Bulletin de la Societe Belge d'Ophthalmologie*, 160 (2), 570 - 580, Brüssel (1972)
40. PERDRIEL, G., "L'interet des l'electrophysiologie retinienne au cours des traitements par les antipaludeens de synthese," *Medicine Tropicale*, 41 (5), 493 - 496, Marseille (1981)
41. PERNICE, D., LAUMER, R., "EOG during Iritis," in 55., 35 - 36
42. PERNICE, D., (et al.), "Several Clinical EOG Tests - an Overview. Proposal of a Varied EOG Test," in 55., 25 - 34
43. RAMM, B., HOFMANN, G., Hahn, N., *Biomathematik und medizinische Statistik*, Enke, Stuttgart (1976)
44. RAMSEY, M. S., FINE, B. S., "Chloroquine Toxicity in the Human Eye," *American Journal of Ophthalmology*, 73, 229 - 235, Chicago (1972)
45. REED, H., KARLINSKY, W., "Delayed Onset of Chloroquine Retinopathy," *The Canadian Medical Association Journal*, 97, 1408 - 1411, Toronto (1967)
46. ROTHERMICH, N. O., "Visual Impairment from Antimalarial Drug," *The New England Journal of Medicine*, 275, 1383, Boston (1966)
47. RUBIN, M., BERNSTEIN, H. N., ZVAIFLER, N. J., "Studies on the Pharmacology of Chloroquine," *Archives of Ophthalmology*, 70, 474 - 481, Chicago (1963)
48. SACHS, D. D., HOGAN, M. J., ENGELMAN E. P., "Chorioretinopathy Induced by Chronic administration of Chloroquine Phosphate," *Arthritis and Rheumatism*, 5, 318 - 319, New York (1962)
49. SACHS, L., *Statistische Methoden*, 5. Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg - New-York (1982)

50. SASSANI, J. W., (et al.), "Progressive Chloroquine Retinopathy," *Annals of Ophthalmology*, 15 (1), 19 - 22, St. Louis (1983)
51. SCHERBEL, A. L., (et al.), "Ocular Lesions in Rheumatoid Arthritis and Related Disorders with Particular Reference to Retinopathy," *The New England Journal of Medicine*, 273, 360 - 366, Boston (1965)
52. SCHMIDT, B., "Die Elektrokulographie als klinische Untersuchungsmethode," *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung*, 151, 249 - 258, Enke, Stuttgart (1967)
53. STERNBERG, T. H., IADEN, E., "Discoid lupus Erythematosus. Bilateral Macular Degeneration Due to Chloroquine," *Archives of Dermatology*, 79, 116 - 121, Chicago (1959)
54. SVERAC, J., (et al.), "Electrophysiological Methods of Examination during Prolonged Administration of Synthetic Antimalarial Drugs," *Sbornik vedeckych prací*, 19 (3-4), 427 - 434, Praha (1976)
55. TÄUMER, R. (Hrsg.), "Electro-Oculography, its Clinical Importance," *Bibliotheca Ophthalmologica*, 85, Karger, Basel - New York (1976)
56. TÄUMER, R., HENNING, J., WOLFF, L., "Further Investigations Concerning the Fast Oscillation of the Retinal Potential," in 55., 57 - 68
57. TÄUMER, R., RHODE, N., PERNICE, D., "The Slow Oscillation of the Retinal Potential. A Biochemical Feedback Stimulated by the Activity of Rods and Cones," in 55., 40 - 56
58. THALER, A., HEILIG, P., GORDESCH, J., "Light Peak to Dark Trough Ratio in Clinical Electro-oculography. Influence of Dark Oscillation on the Following Light Peak," in 55., 110 - 114
59. THALER, A., HEILIG, P., SLEZAK, H., "Chlorochinretinopathie und einseitige sektorenförmige Pigmentdegeneration der Netzhaut," *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung*, 163, 172 - 176, Enke, Stuttgart (1973)
60. THALER, A., HEILIG, P., ILL, P., "Influence of Myopia on the EOG," in 55., 109

61. VAN LITH, G. H. M., MAK, G. T. M., WIJNANDS, H.,
"Clinical Importance of the Electro Oculogram
with Special Reference to the Chloroquine Re-
tinopathy," in 55., 2 - 9
62. WEINREB, M. S., "Electro-Oculograms in the Early
Diagnosis of Chloroquine Retinopathy," Cali-
fornia Medicine, 106, 183 - 188, San Fran-
cisco (1967)
63. WETTERHOLM, D. H., WINTER, F. C., "Histopathology
of Chloroquine Retinal Toxicity," Archives of
Ophthalmology, 71, 82 -87, Chicago (1964)

Besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. Lund für die Themenstellung und die damit verbundene Möglichkeit danken, die großzügige Ausstattung der Universitäts-Augenklinik für die vorliegende Untersuchung zu nutzen.

Darüber hinaus gilt mein Dank vor allem Herrn Dr. Dr. Adamczyk, der keine Mühe scheute, mich in klinischen und technischen Fragen jederzeit eingehend zu beraten.

Herrn Dr. Steiner danke ich für die bereitwillige Überlassung und Kommentierung der CEMIDA-Unterlagen sowie Frau Reuther für die gute Zusammenarbeit und Frl. Sigrid Marburger für unermüdliche Schreib- und Korrekturarbeiten.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten : Franz Xaver Josef Sachs, geboren
am 30.10.1954 in Töging am Inn als
Sohn des Kaufmanns Franz Sachs und
seiner Frau Ingeborg, geborene
Zebisch.

Familienstand: ledig

Aug. 61 - Juli 65 : Kath. Volksschule Töging

Aug. 65 - Juni 74 : Ruperti-Gymnasium Mühldorf,
mathematisch-naturwissenschaft-
licher Zweig

22.06.74: Abitur

1.07.74 - 30.09.75 : Wehrdienst

WS 75/76 - WS 78/79: Studium der Physik an der
LMU München

21.11.77: Vordiplom

SS 79 - WS 84/85 : Studium der Humanmedizin an der
LMU München

Famulaturen:

Städt. Krankenhaus Neuperlach
(Endokrinologie, Allgemein-
chirurgie)

LVA Neuperlach (Orthopädie, Neu-
rologie/Psychiatrie)

Praktisches Jahr:

Augenklinik der LMU

Städt. Krankenhaus Schwabing
(Kardiologie)

Städt. Krankenhaus Harlaching
(Traumatologie)

07.06.85: Approbation

